

Untersuchungen an Styrylalkyloximen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Hildegard Koehler geb. Walk
aus Bad Hersfeld, Hessen

Marburg/Lahn 1976

Untersuchungen an Styrylalkyloximen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie

der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Hildegard Koehler, geb. Walk

aus Bad Hersfeld, Hessen

Marburg/Lahn 1976



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 21. 6. 1976

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 6. 1976

Berichterstatter: Prof. Dr. B. Unterhalt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Haake

Meinem lieben Mann

und meinen Eltern gewidmet

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-
Universität in Marburg/Lahn auf
Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. B. Unterhalt.

Für seine großzügige und stets wohl-
wollende Unterstützung möchte ich
Herrn Professor Unterhalt an dieser
Stelle sehr herzlich danken.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft
danke ich für die erhaltenen Sachmittel.
Dem Bund und Land Hessen danke ich für
die zwischenzeitliche Gewährung eines
Graduiertenstipendiums.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methylierung von Styrylmethyloxim	6
III. Versuche zur chromatografischen Trennung von Styrylmethyloxim und seinen Derivaten; spektroskopische Untersuchungen	14
III.1. Trockensäulenchromatografische Trennung von Styrylmethyloxim	14
III.2. ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen von Styrylmethyloxim und seinen Derivaten	16
III.3. PSC von halogensubstituierten Styrylmethyloximen	18
III.4. ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen der halogenierten Styrylmethyloxime	21
IV. Untersuchungen an 4-(2'-Furyl)- und 4-(2'-Thienyl)-3-buten-2-on-oximen	29
V. Untersuchungen an Styrylalkyloximen mit unterschiedlichen Alkylresten	32
V.1. Styryl-n-propyloxim	32
V.2. Halogensubstituierte Styryl-i-propyloxime	33
V.3. Mannichbasen von Styrylmethyloxim	34
VI. Benzylierung des Styrylmethyloxims und seiner Derivate	35
VI.1. Styrylmethyloxim und Benzylhalogenide	35
VI.2. Styrylmethyloxim und substituierte Benzylhalogenide	38

VI.3.	Halogenierte Styrylmethyloxime und Benzylhalogenide	39
VI.4.	Diskussion der ^1H -NMR-Spektren der O-Benzylverbindungen	40
VII.	Umsetzungen mit α - und β -halogenierten Äthern und Thioäthern; ^1H -NMR-Spektren	43
VIII.1.	Alkylierung mit α -halogenierten Aminen	45
VIII.2.	Versuche zur Cyclisierung zum Isoxazolinring	47
IX.	Umsetzung des Styrylmethyloxims und seiner Derivate mit β -halogenierten Aminen	51
IX.1.	Untersuchungen an O-2-Dialkylaminoäthylbenzylidenaceton-oximen	51
IX.2.	Untersuchung der Reaktionsprodukte der Alkylierung an Styrylmethyloximen	59
	a) mit 1-Dimethylamino-2-chlorpropan	59
	b) mit 1-Äthyl-3-chlorpiperidin	60
X.	NMR-Spektroskopische Untersuchungen des Styrylmethyloxim-Anions	63
XI.	Zusammenfassung	72
	Literaturverzeichnis	127

Experimenteller Teil

Seite

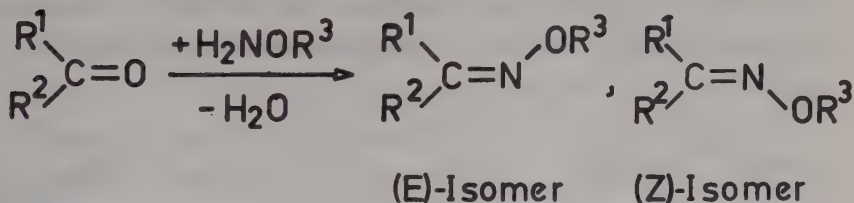
Allgemeine Bemerkungen	77
Benzylidenaceton-oxim (<u>12</u>)	78
O-Methylbenzylidenaceton-oxim (<u>14</u>)	78
1. Aus Keton durch Oximierung	78
2.A) Methylierung mit Diazomethan	78
2.B) Methylierung mit Dimethylsulfat	79
2.C) Methylierung mit Methyljodid	
a) Silberoxid als Base	80
b) Natriumhydroxid als Base	80
2.D) Methylierung mit Methylbromid	81
2.E) Methylierung mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat	81
2.F) Methylierung mit magic methyl	82
Halogenierte Benzylidenaceton-oxime (<u>15a</u> - <u>18c</u>)	83
2-Chlor- α -D-styryl-D ₃ -methyloxim (<u>23</u>)	86
4-Methoxy-tetrafluor- α -D-styryl-D ₃ -methyloxim (<u>24</u>)	87
4-(2'-Furyl)-buten-2-on-oxim (<u>25</u>)	88
4-(2'-Thienyl)-buten-2-on-oxim (<u>26</u>)	89
Styryl-n-propyloxim (<u>27</u>)	90
Halogenierte Styryl-i-propyloxime (<u>28a</u> - <u>30c</u>)	90
Mannichbasen des Styrylmethyloxims (<u>31a</u> + <u>b</u>)	94
O-Benzyl-benzylidenaceton-oxim (<u>32</u>)	95
Benzylierung mit 4-substituierten Benzylbromiden (<u>33</u> - <u>35</u>)	97
O-Benzyl-halogenbenzylidenaceton-oxime	99
Umsetzung von Benzylidenaceton-oxim mit halogenierten Äthern (<u>36</u> - <u>38</u>)	102

Umsetzung von 2-halogenierten Benzylidenacetoximen mit α -halogenierten Äthern (<u>39a</u> - <u>40c</u>)	104
Alkylierung mit α -halogenierten Aminen (<u>41</u> - <u>44</u>)	106
Cyclisierung zum Isoxazolinring (<u>45</u>)	109
1. Mit Natronlauge	109
2. Mit Natriumäthanolat	109
3. Mit Natriumhydrid	109
4. Mit N,N-Diisopropyl-äthylamin (Hünig-Base)	110
5. Mit K-t-Butanolat	110
6. Mit Li-Diisopropylamid	110
O-Dialkylaminoäthyläther von Oximen	111
1. O-Dialkylaminoäthoximino-propane mit aliphatischen Resten am Aminstickstoff (<u>47a</u> - <u>c</u>)	111
2. mit cyclischem Rest am Aminstickstoff (<u>47d</u> - <u>f</u>)	112
3. Dialkylaminoäthoximino-pentane (<u>48a</u> - <u>f</u>)	112
4. Dialkylaminoäthyl-benzylidenacetoxime	112
5. Hydrochloride	113
6. Pikrate	113
Umsetzung mit 1-Dimethylamino-2-chlorpropan (<u>49a</u> - <u>50b</u>)	122
Umsetzung mit 1-Äthyl-3-chlorpiperidin (<u>51a</u> , <u>52a</u>)	124
Natriumbenzylidenacetoximat (<u>53</u>)	124
Natrium-pentadeutero-benzylidenacetoximat	125

Theoretischer Teil

I. Einleitung

Die Kondensation von Aldehyden sowie von symmetrischen und unsymmetrischen Ketonen mit Hydroxylamin liefert die zugehörigen Aldoxime bzw. Ketoxime ¹⁾. Im Falle zweier unterschiedlicher Reste am Carbonyl-Kohlenstoff - also bei Aldoximen und unsymmetrischen Ketoximen - erhält man geometrische Isomere, die nach BLACKWOOD et al. ²⁾ in Anlehnung an die Prioritätsregeln von CAHN-INGOLD-PRELOG als (E)- oder (Z)-Formen bezeichnet werden. Setzt man bei der Kondensation O-substituiertes Hydroxylamin ein, so sollte man zu den entsprechenden Oximäthern gelangen (Schema 1).

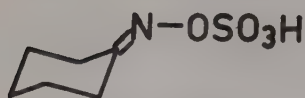


Schema 1 : Für den Fall, daß R^2 hier die größere Priorität besitzt, liegt die (E)-Form vor, wenn R^2 und OR^3 trans-ständig sind. Sind R^2 und OR^3 cis-ständig, bezeichnet man dies als (Z)-Form.

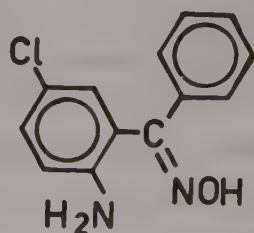
Oxime und ihre O-Substitutionsprodukte sind nicht nur von rein chemischem Interesse, sondern spielen auch eine bedeutende Rolle in der Pharmazie und Lebensmittelchemie.

So verläuft eine Synthese des Analeptikums Pentetrazol (Cardiazol ^{R)} über Cyclohexanonoxim-O-sulfonsäure 1 und dessen

Beckmann-Umlagerungsprodukt ³⁾. 2-Amino-5-chlor-benzophenon-oxim 2 tritt als Zwischenstufe bei der Herstellung des Psychopharmakons Chlordiazepoxid (Librium ^R) auf ⁴⁾.

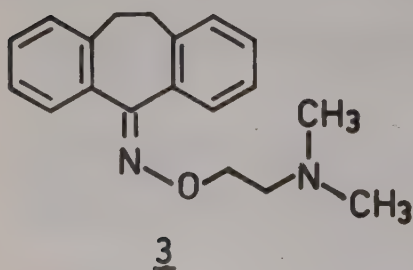


1

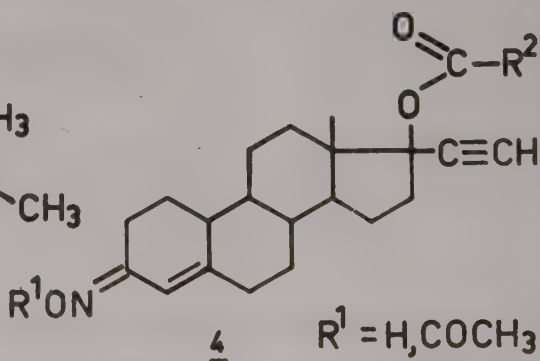


2

Auch das Antidepressivum Noxiptilin 3 (Agedal ^R) hat Oximstruktur und entsteht durch Kondensation von 5-Oxo-5H-dibenzo-[a,d] cyclohepta-1,4-dien mit O-Dimethylaminoäthyl-hydroxylamin ⁵⁾.



3



4

$R^1 = H, COCH_3$

Gerade in der letzten Zeit wird die empfängnisverhütende Wirkung einiger Hydroximino-androstene 4 diskutiert ⁶⁾.

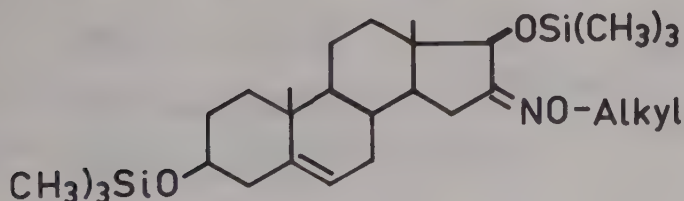
Schließlich besitzt u.a. das Oxim des Erythromycin A antibakterielle Wirksamkeit ⁷⁾. Auf die Bedeutung von

Pralidoxim (PAM) und Toxogonin^R als Parathion-Antidote sei nur hingewiesen.

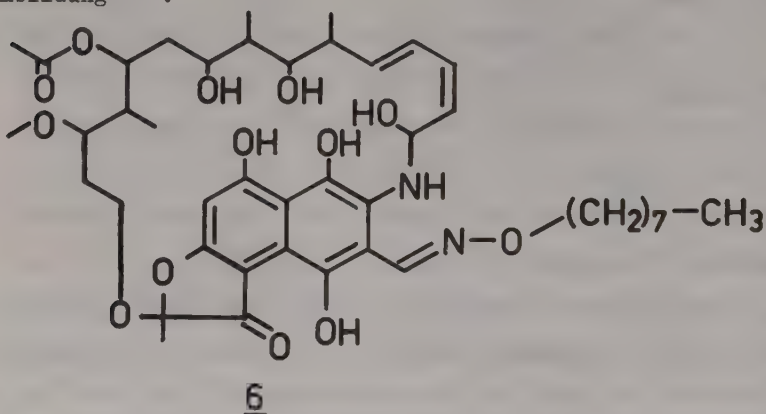
Analytisch kommt die Oximbildung u.a. beim Nachweis von Methyläthylketon in Äthanol zur Anwendung⁸⁾; im DAB 7 dient sie zur Gehaltsbestimmung von Campher, Citronenöl, Kümmelöl und Zimtöl.

Bei der Derivatisierung von Zuckern wird häufig die Methode der Silylierung angewendet, wobei im Gaschromatogramm für Aldosen und Ketosen je zwei Signale (für α - und β -Form) erscheinen. ZÜRCHER et al.⁹⁾ empfehlen nun, der Silylierung zunächst die Oximierung vorzuschalten, denn dadurch erhält man für jeden Zucker nur einen einzigen Peak.

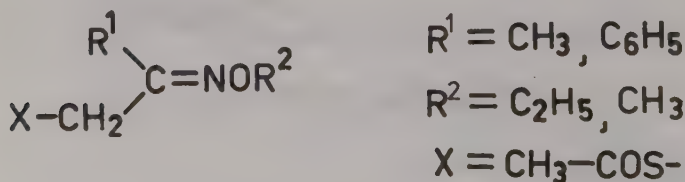
Oximierung und anschließende Silylierung werden auch in der Analytik von Steroiden angewendet. Es entstehen flüchtige Verbindungen, in denen die Hydroxylgruppen silyliert und die Keto-
gruppen alkoximiert vorliegen. Diese erlauben eine bessere massenspektrometrische Unterscheidung zwischen Keto- und Hydroxysteroiden 5¹⁰⁾.



Von pharmakologischem Interesse sind Oximäther unterschiedlichster Struktur und Wirkungsweise. So hemmt Rifoctyloxim 6, ein Rifamycin-Derivat, den durch cancerogene Chemikalien und durch Viren hervorgerufenen Nucleinsäure-Transformationsprozeß und darüber hinaus das Fortschreiten der bereits angelaufenen Umbildung ¹¹⁾.

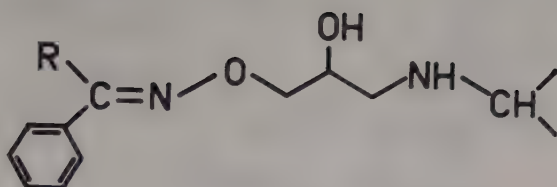


Antibiotisch wirksam gegen *Streptococcus aureus* und *Clebsiella pneumoniae* erwies sich eine Verbindung, in der die in verschiedenen Wirkstoffen vorkommende pharmakophore Gruppierung Am-C-C-X für Am eine Alkoximinogruppe trägt ¹²⁾ (Schema 2).



Schema 2

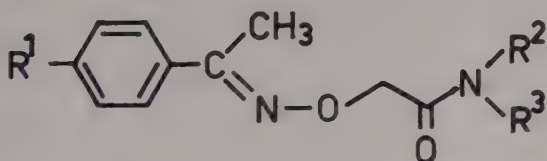
Andere Oximäther wieder, so vom Acetophenon-oxim und Benzaldoxim, sind β -Sympatholytica ¹³⁾ (7,8).



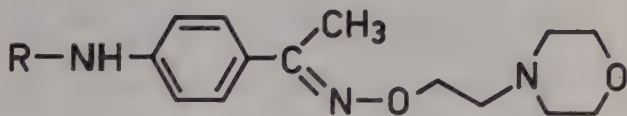
7: R = CH₃

8: R = H

Ähnliche Struktur zeigen die von BUZAS et al. ¹⁴⁾ beschriebenen sedativ, antikonvulsiv und analgetisch aktiven Verbindungen 9 und 10.

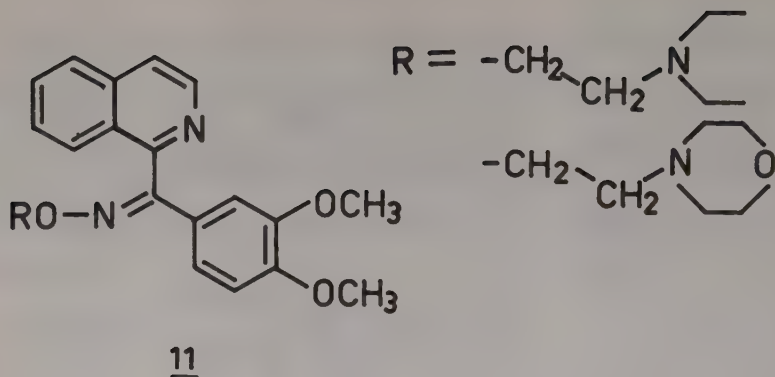


9



10

Auch die Papaveraldin-oxim-Äther 11 verfügen über analgetische und antiphlogistische Eigenschaften ¹⁵⁾.

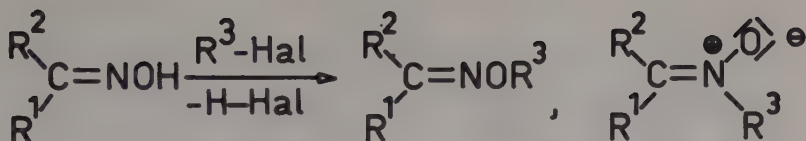


Auf das antidepressiv wirkende Noxiptilin 3 bin ich bereits auf S. 2 eingegangen.

Die pharmakologisch aktiven Derivate des Acetophenonoxims, z.B. 9 und 10, waren Veranlassung für mich, substituierte und unsubstituierte vinyloge Verbindungen dieses Typs zu untersuchen. Derartige Styrylalkyloxime, im Folgenden für Alkyl = Methyl auch Benzylidenacetoxime genannt, einschließlich ihrer O-Alkylderivate sollten dargestellt, charakterisiert und eventuell auf physiologische Wirksamkeit geprüft werden.

II. Methylierung von Styrylmethyloxim

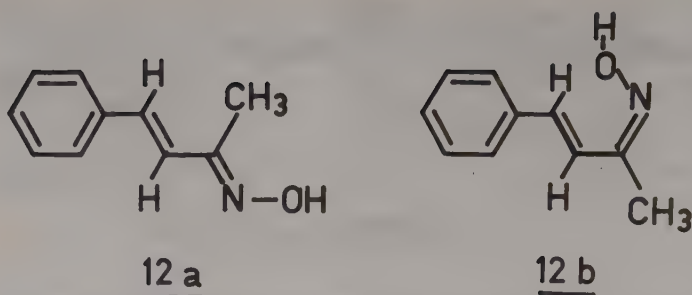
Schon 1897 beschrieben DUNSTAN und GOULDING ¹⁶⁾ Alkylierungsreaktionen an Aldoximen. Sie erkannten bereits, daß hierbei unterschiedliche Reaktionsprodukte auftreten können, da die Alkylierung sowohl am Sauerstoff als auch am Stickstoff der Oximgruppe erfolgt (Schema 3).



Schema 3

In einer Reihe von Experimenten versuchten seither verschiedene Arbeitskreise ¹⁷⁻²⁷⁾ die den Reaktionsablauf bestimmenden Kriterien zu ermitteln. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die den Einfluß des Mediums, die Bedeutung des Alkylierungsmittels sowie die Struktur des eingesetzten Oxims herausstellten, wurden durch spätere Veröffentlichungen teilweise bestätigt, teilweise widerlegt. So ist schließlich all diesen Publikationen keine allgemeingültige Aussage über die Reaktionsbedingungen zu entnehmen, die zur gezielten O- oder N-Alkylierung von Oximen führen.

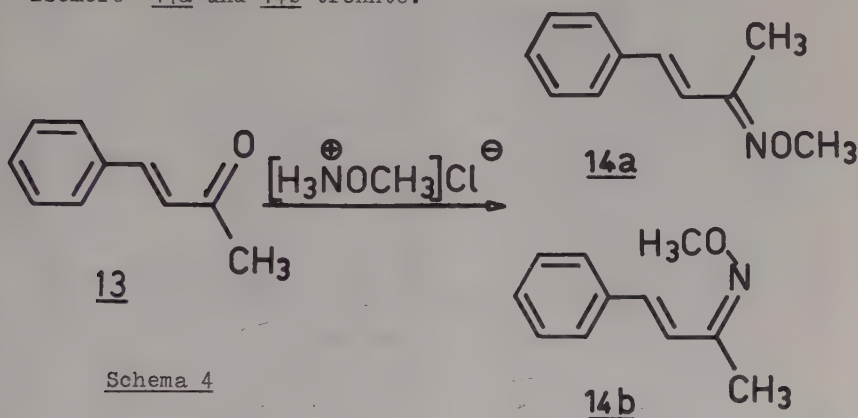
Es schien mir wichtig, zunächst einmal Alkylierungsreaktionen an dem zum Acetophenonoxim vinylogen Benzylidenacetoxim (12), das in der (E)- und (Z)-Form vorkommt ²⁸⁾, durchzuführen, um darüber Aufschluß zu erhalten, ob und in welchem Verhältnis O- und N-Alkylierung überhaupt ablaufen.



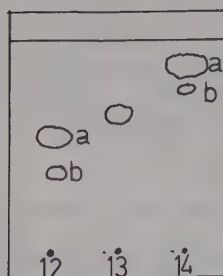
Da u.a. BUEHLER ²⁷⁾ für Benzaldoxim beobachtete, daß das (Z)-Isomer nahezu vollständig zum Nitron, das (E)-Isomer weitgehend zum O-Äther alkyliert wird, schien es mir geboten, bei der Alkylierung von 12 neben den Reaktionsbedingungen insbesondere den Einfluß der Konfiguration des Ausgangsoxims auf die Struktur des Endproduktes zu studieren.

So setzte ich zunächst das bei der Synthese als (E)/(Z)-Gemisch anfallende Benzylidenaceton-oxim (12a und 12b) und dessen Natriumsalz, später aber auch die reine (E)-Form 12a und (Z)-Form 12b mit einer Reihe von Methylierungsreagentien um. Zu ihnen zählten Diazomethan, Dimethylsulfat, Methyljodid, Methylbromid, Trimethyloxonium-tetrafluoroborat und Fluorsulfonsäure-methylester (magic methyl) jeweils in verschiedenen Lösungsmitteln (vgl. praktischer Teil und Tab. I S. 11). Die anfallenden Produkte untersuchte ich mit Hilfe der Dünnschichtchromatografie (DC) und der ¹H-NMR-Spektroskopie. Als authentische Vergleichssubstanz diente O-Methylbenzylidenaceton-oxim, das ich als (E)/(Z)-Isomerengemisch (7:1) aus

Benzylidenacetone und O-Methylhydroxylamin-hydrochlorid in Gegenwart von Bariumcarbonat/Äthanol gewann (Schema 4) und durch präparative Dickschichtchromatografie (PSC) in seine Isomere 14a und 14b trennte.



Im DC (Abb. 1) des Vergleichsmaterials sind die isomeren O-Methylverbindungen 14a und 14b an den größeren R_F -Werten gegenüber den Ausgangsoximen zu erkennen. Die Differenz der R_F -Werte von (E)- und (Z)-Isomer ist bei dem methylierten Oxim kleiner. Nicht umgesetztes Keton 13 liegt zwischen dem Oxim und seiner methylierten Form.



Adsorbens: Kieselgel GF

Fließmittel: Benzol/Essigester (3:1)

12a: (E)-Benzylidenacetone-oxim

12b: (Z)-Benzylidenacetone-oxim

13 : Benzylidenacetone

14a: (E)-O-Methylbenzylidenacetone-oxim

14b: (Z)-O-Methylbenzylidenacetone-oxim

Abb. 1 : DC von Benzylidenacetone-oxim und O-Methylderivat

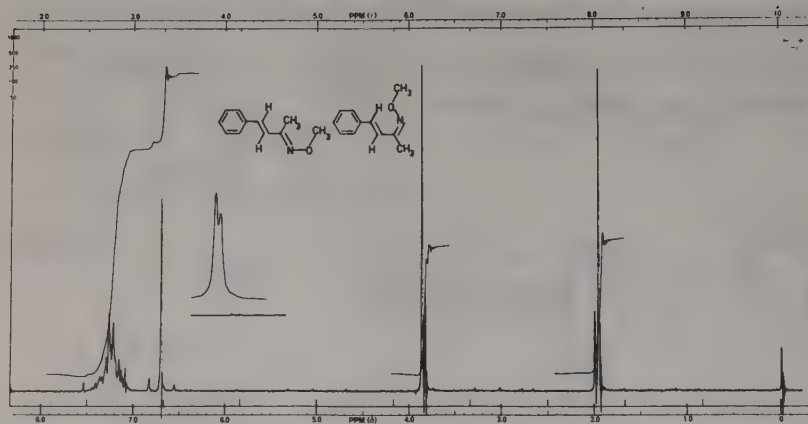


Abb. 2 : ^1H -NMR-Spektrum von O-Methyl-benzylidenacetone-oxim-Isomerengemisch in 10%iger CCl_4 -Lösung und Ausschnitt von 20%iger CCl_4 -Lösung

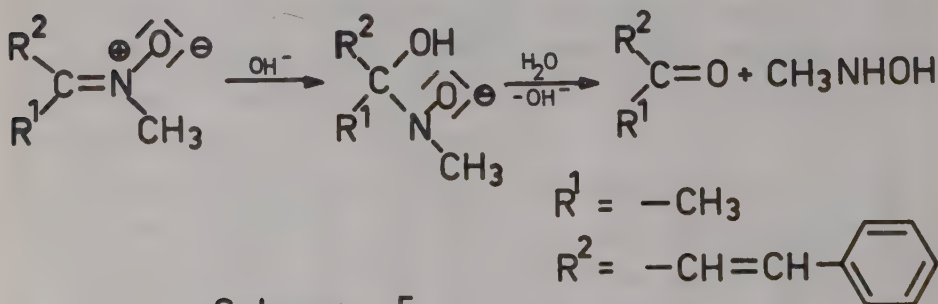
Aus Abb. 2 geht hervor, daß sich die Isomere 14a und 14b in der Lage ihrer Resonanzsignale im ^1H -NMR-Spektrum unterscheiden. Die Protonen der $\text{O}-\text{CH}_3$ -Gruppe kommen in der (Z)-Form um 1,6 Hz bei höherem Feld zur Resonanz als in der (E)-Form, die C-Methyl-Gruppe um 2,4 Hz bei tieferem Feld. In dem (Z)-Isomer ist ein AB-System für die Vinylprotonen zu beobachten, dessen linkes Dublett von den Phenylprotonen teilweise überlagert wird. In dem (E)-Isomer dagegen sind diese Protonen in 10prozentiger Lösung (CCl_4) äquivalent; in 20prozentiger Lösung ist allerdings auch hier eine sehr geringfügige Aufspaltung des Vinylprotonensignals zu erkennen, die in so konzentrierter Lösung wohl auf intermolekulare Wechselwirkungen zurückzuführen ist.

Methylierungsmittel	Benzyliden- acetone-oxim	O-Aether		Reaktions- bedingungen	Anmerkungen zur Reaktion
		(E)-Form	(Z)-Form		
Diazomethan	Isomerenmisch	ca. 80 %	ca. 20 %	Aether/Methanol 1:1, Eiskühlung	Umsetzung nur zu etwa 40 %, Oxim überwiegt im Rohprodukt
	E-Form	fast 100 %	Spuren		
Dimethylsulfat	Isomerenmisch	80 %	20 %	NaOH in gleichen Teilen Methanol/H ₂ O	fast quantitative Umsetzung
	E-Form	fast 100 %	Spuren		
	Z-Form	27 %	73 %		
Methyljodid	Isomerenmisch	80 %	20 %	a) ohne Lösungsmittel + Ag ₂ O b) ohne Lösungsmittel + NaOH	fast quantitative Umsetzung
	E-Form	überwiegt	wenig		
	Z-Form	Spuren	fast 100 %		
Methylbromid	Isomerenmisch, Na-Salz	80 %	20 %	bei -50° in Äthanol zusammengabe, Reaktion bei Raumtemperatur	Umsetzung nur zu etwa 50 %
	Isomerenmisch	ca. 90 %	ca. 10 %		
Trimethylxonium- tetrafluoroborat	E-Form	überwiegt	wenig	trockenes Methyl- lenchlorid	Umsetzung nur zu etwa 50 %
	Isomerenmisch	80 %	20 %		
"magic methyl"	Isomerenmisch	80 %	20 %	trockenes Methyl- lenchlorid	Umsetzung nur zu etwa 20 %

Tab. I : Ergebnisse der Methylierungsreaktionen an Benzylidenacetone-oxim

Versuche, das N-Methylierungsprodukt aus Benzylidenaceton und N-Methylhydroxylamin zu synthetisieren, schlugen fehl. Allerdings sollte dies, falls es bei der o.a. Methylierung entsteht, schon aufgrund der Lage seiner N-Methylgruppe im ^1H -NMR-Spektrum zu erkennen sein.

Tab. I enthält das Ergebnis der Methylierungsreaktionen. Es ist ihr zu entnehmen, daß sowohl unterschiedliche Methylierungsmittel als auch freies Oxim in Form des (E)- bzw. (Z)-Isomers oder Isomerengemisches, aber auch das Oximsalz stets zum O-Methylprodukt führen. In keinem Fall konnte Nitron isoliert werden. Bei allen Umsetzungen war jedoch dünn-schicht-chromatografisch neben der O-Methylverbindung und nicht umgesetztem Oxim etwas Benzylidenaceton aufzufinden. Dies deutet möglicherweise darauf hin, daß intermediär Nitron entstanden ist. BRADY und CHOKSHI ²⁰⁾ erkannten nämlich, daß Nitrone leicht hydrolysiert werden und oftmals schon bei der Methylierung selbst zu Keton und N-Methylhydroxylamin zerfallen (Schema 5). Diese Beobachtung wird u.a. durch Arbeiten von SMITH und ROBERTSON ²⁵⁾ gestützt.



Schema 5

Anders als durch Spaltung intermediär gebildeten Nitrons ist meines Erachtens die Entstehung des Ketons nicht zu erklären. Ich stellte nämlich in zahlreichen Versuchen fest, daß Oxime in Umkehrung ihrer Entstehung nur im sauren, nicht aber im basischen Milieu zu Ketonen zurückspalten. Auf der DC-Platte (Kieselgel) allerdings war diese Spaltung nicht zu beobachten.

Bei Verwendung von Silberoxid als Base sollte jedoch nahezu ausschließlich Reaktion am Sauerstoff erfolgen ²²⁾. Das würde im Falle des Benzylidenaceton-oxims bedeuten, daß mit Silberoxid zumindest weniger Keton entstehen sollte, wenn man das Keton als Folgeprodukt der Nitronbildung ansieht. Wie die Tab.I zeigt, ist diese Angabe für Benzylidenaceton-oxim unzutreffend, denn ein Wechsel der Base verändert nicht die Zusammensetzung des Rohproduktes.

Da mich im Hinblick auf die Aufgabenstellung in erster Linie die O-Alkylierung interessierte, verfolgte ich das Problem der Nitronbildung nicht weiter.

Die wichtigsten Aussagen der Tab.I seien in Kürze folgendermaßen zusammengefaßt:

1. O-Methyloxim stellt den Hauptanteil des Reaktionsgemisches dar.
2. In fast allen Fällen ist Konfigurationserhalt zu beobachten.
3. Die höchste Ausbeute wird mit Dimethylsulfat und Methyljodid erzielt.

III. Versuche zur chromatografischen Trennung von Styryl-methyloxim und seinen Derivaten; spektroskopische Untersuchungen

III.1. Trockensäulenchromatografische Trennung von Styrylmethyloxim

Wie schon auf S.9 gezeigt (Abb. 1), ist es möglich, die (E)- und (Z)-Isomere (14a, 14b) des O-Methyl-benzylidenaceton-oxims mit Hilfe der PSC rein darzustellen. Durch dieses Verfahren, bei dem Schichtdicken von 1-2 mm zur Anwendung kommen, lassen sich pro Platte (20 cm x 40 cm) 100 - 200 mg O-Methyl-oxim und Oxim trennen. Beim Benzylidenaceton-oxim und seinen Derivaten empfiehlt es sich, ein Adsorbens mit Fluoreszenzindikator, nämlich Kieselgel 60 PF₂₅₄, zu verwenden, denn nach dem Entwickeln erkennt man so die Substanzzonen unter der UV-Lampe an ihrer Fluoreszenzminderung. Sie werden vorsichtig von der Platte entfernt und mit einem geeigneten Lösungsmittel eluiert.

Die PSC ist allerdings ein recht zeitaufwendiges und zudem recht teures Verfahren, weil man für das Beschichten, Trocknen, Aktivieren und Entwickeln der Platten sowie für das Auskratzen der Zonen und deren Elution 1 - 2 Tage benötigt, wobei das Trägermaterial nur einmal zu verwenden ist.

Daher versuchte ich, eine Trennmethode zu finden, die mit weniger Zeit- und Materialaufwand die gleichen Ergebnisse, also reine (E)- und (Z)-Isomere liefert. Unter den genannten Aspekten schien mir die von LOEV und SNADER²⁹⁾ entwickelte Trockensäulenchromatografie (TSC) das Verfahren der Wahl zu

sein. Die für die dc-Trennung eines Gemisches ermittelten Bedingungen sollten sich bei gleicher Aktivität des Adsorbens auf die TSC direkt übertragen lassen ³⁰⁾.

Trägermaterial ist dabei ein spezielles Kieselgel mit Fluoreszenzindikator, das trocken und möglichst dicht in einen Nyhlonschlauch eingefüllt wird. Man löst das zu trennende Gemisch in einem geeigneten Lösungsmittel, setzt der Lösung Adsorbens hinzu, zieht die Substanz durch Entfernen des Lösungsmittels auf das Trägermaterial auf und schichtet auf die gefüllte Säule. Den Abschluß bildet gereinigter Seesand, der ein Aufwirbeln der Substanzschicht durch das auftropfende Fließmittel verhindern soll. Das Fließmittel wird kontinuierlich so lange hinzugegeben, bis seine Front das untere Ende der Säule erreicht (Abb. 3). Damit ist die Entwicklung beendet, die Zonen werden unter der UV-Lampe markiert und zur Elution als Scheiben ausgeschnitten ³⁷⁾.

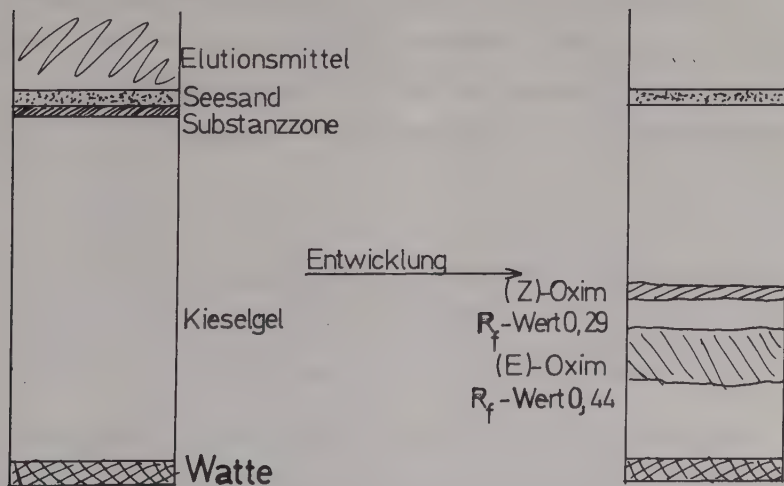


Abb. 3 : TSC von Styrylmethyloxim-Isomerengemisch (12a + 12b)

Die Auftrennung des Oximisomerengemisches gelang auf diesem Wege zufriedenstellend. Sie brachte gegenüber der PSC die gewünschten Vorteile der schnelleren Aufarbeitung und der Wiedergewinnung des Adsorbens durch dessen Reinigung. Weiterhin zeigte sich, daß die Trennung durch TSC nur einen Verlust von etwa 5 % des Ausgangsmaterials gegenüber ca. 40 % bei der PSC ergab, d.h. beim Einsatz von 1 g Substanz erhielt ich 0,85 g reines (E)- und 0,09 g reines (Z)-Isomer getrennt.

III.2. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen von Styrylmethyloxim und seinen Derivaten

Eine gute Unterscheidungsmöglichkeit zwischen den beiden Isomeren des Benzylidenaceton-oxims (12) liefert bekanntlich die ¹H-NMR-Spektroskopie ³²).

So weist das (E)-Oxim (Abb. 4) ein Vinylprotonensingulett bei $\delta = 6,9$ ppm auf, während im (Z)-Oxim (Abb. 5) für diese Protonen ein AB-System zu sehen ist mit je einem Dublett zentriert bei $\delta = 6,9$ ppm und bei $\delta = 7,6$ ppm.

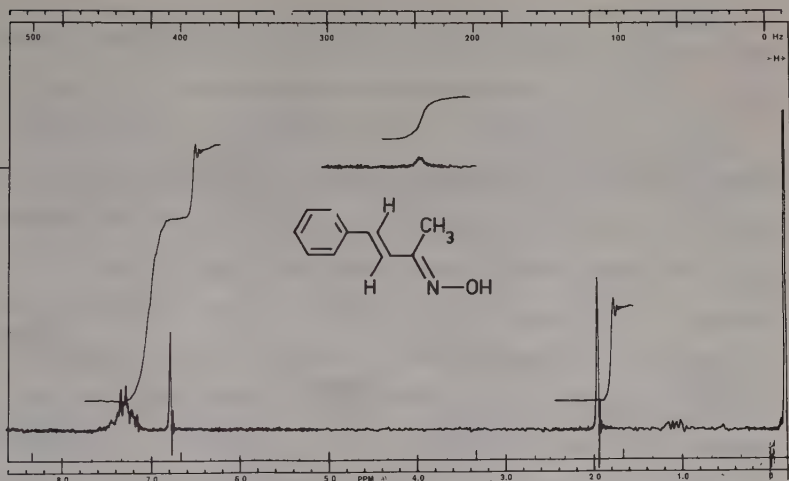


Abb. 4 : ^1H -NMR-Spektrum vom (E)-Benzylidenacetone-oxim in CCl_4

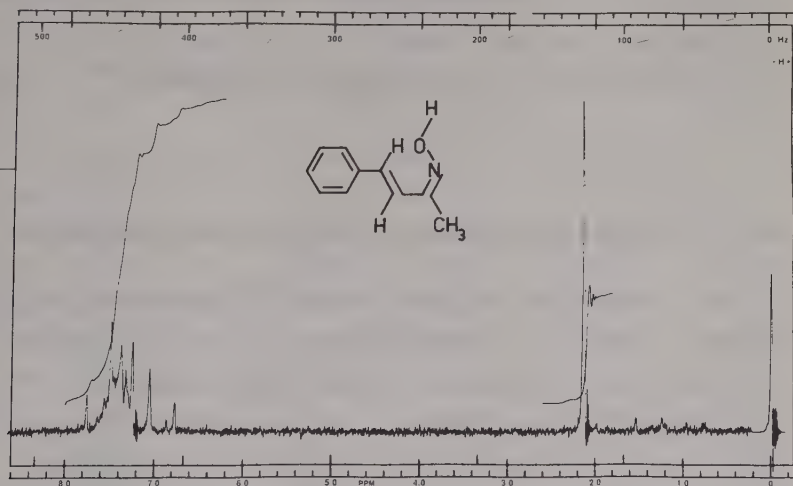


Abb. 5 : ^1H -NMR-Spektrum vom (Z)-Benzylidenacetone-oxim in CCl_4

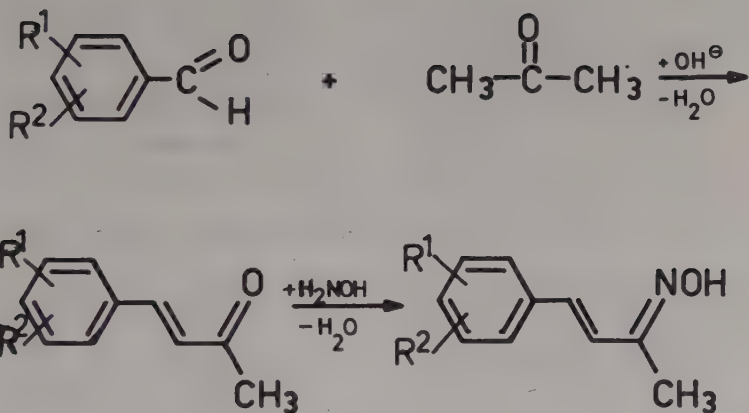
Vergleicht man außerdem die Lage der Vinylprotonen des Benzylidenacetone-oxims mit der seines O-Methyläthers (Abb. 2, 4, 5), so erkennt man, daß die Dubletts im (Z)-Isomer des O-Methyl-

derivats eine größere chemische Verschiebung gegeneinander aufweisen als im entsprechenden unsubstituierten Produkt.

Das an (E)-Oxim (Abb. 4) und an dem zugehörigen (E)-O-Methylprodukt (Abb. 2) beobachtete Vinylprotonensingulett, das auch schon bei anderen in 3- und 4-Stellung des Ringes substituierten Benzylidenaceton-oximen beschrieben wurde, führte zu der Frage, wodurch eigentlich die Äquivalenz dieser Protonen verursacht wird. Um darauf eine Antwort zu finden, galt es zunächst generell zu untersuchen, welche Veränderungen des Moleküls zur Aufhebung der Äquivalenz beitragen können. Ist dies durch weitere Substitution am Phenylring zu erreichen oder auch durch Einführung eines Heteroaromaten bzw. durch Substitution der endständigen CH_3 -Gruppe? Kann die Substitution am Sauerstoff der Oximgruppe evtl. die chemische Umgebung der Vinylprotonen beeinflussen?

III. 3. PSC von halogensubstituierten Styrylmethyloximen

Um der Antwort auf die oben gestellten Fragen näher zu kommen, befaßte ich mich zunächst mit einigen noch nicht dargestellten halogensubstituierten Benzylidenacetonoximen (Schema 6, Tab. II).



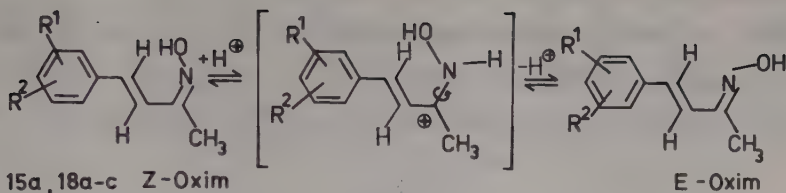
Schema 6

Nr.	Substitution		UV-Spektren		Schmelzpunkt (° C)	
	R ¹	R ²	λ _{max} (nm)			
			(E)	(Z)	(E)	(Z)
<u>15a</u>	2-F	H	277,5		112-113	
b	3-F	H	284,5	286	107-108	111-113
c	4-F	H	285,5	292	100-102	115-117
<u>16a</u>	2-Cl	H	281	286	112-114	114-117
b	3-Cl	H	284,5	286	133-134	120-121
c	4-Cl	H	287,5	291,5	124-125	153-155
<u>17a</u>	2-Br	H	281	285	121-122	113-116
b	3-Br	H	284	286	134-136	140-141
c	4-Br	H	289	293	141-142	147-148
<u>18a</u>	2-Cl	4-Cl	286		156-158	
b	2-Cl	6-Cl	272		136-138	
c	3-Cl	4-Cl	288,5		145-147	

Tab. II : Charakteristische Daten von halogensubstituierten Styrylmethyloximen

Ich ging dabei von den halogenierten Benzaldehyden aus, welche durch einfache Kondensation mit Aceton in Gegenwart von Natronlauge α,β -ungesättigte Ketone lieferten, die anschließend oximiert wurden (Schema 6).

Die Reaktionsprodukte stellten wieder Isomerengemische dar, die zur weiteren Untersuchung zunächst in die reinen Isomere aufgetrennt werden mußten. Im DC konnte ich erkennen, daß die Differenz der R_F -Werte der Isomere deutlich geringer war als beim unsubstituierten Oxim. Da keine saubere Trennung mit der TSC gelang, mußte die PSC angewendet werden. Doch selbst mit dieser Methode konnte ich von den Verbindungen 15a, 18a-c nur jeweils das (E)-Isomer rein isolieren. Trotz deutlichen Abstandes der Zonen der (E)- und (Z)-Formen im Chromatogramm enthielten die (Z)-Isomere der genannten Verbindungen nach der Elution immer noch geringe Anteile der (E)-Formen. Bei wiederholter chromatografischer Trennung dieser viel (Z)- und wenig (E)-Oxim enthaltenden Fraktionen zeigte sich, daß aus der unteren Zone immer nur Isomerengemische zu isolieren waren, aus der oberen jedoch reine (E)-Isomere. Es muß also bei diesen Oximen während der Chromatografie eine (Z)/(E)-Isomerisierung eintreten. Beschleunigte (Z)/(E)-Isomerisierung läuft bei Oximen unter H^+ -Katalyse ab. Es findet dabei Protonierung des Oximstickstoffs statt, wodurch die freie Drehbarkeit um die C-N-Bindung möglich wird (Schema 7).



Schema 7

Bei der Trennung der halogenierten Oxime 15a, 18a-c durch PSC könnte man möglicherweise die Isomerisierung durch Zusatz einer Base zum Fließmittel, bei der Elution durch gänzlichen Feuchtigkeitsschluß verhindern. Allerdings verbesserte ein basisches Fließmittel das Trennergebnis nicht. Völliger Feuchtigkeitsschluß bei der Elution wäre technisch zu aufwendig gewesen. Deshalb verzichtete ich auf eingehendere Versuche, zumal ich für die o.a. Betrachtung lediglich reine (E)-Isomere benötigte.

III. 4. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen der halogenierten Styrylmethyloxime

Bei der Betrachtung der ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen 15-18 (vgl. praktischer Teil S. 84) ergibt sich, daß für alle (Z)-Oxime die typische Aufspaltung der Vinylprotonensignale in zwei Dubletts auftritt und die (E)-Formen der in 3- und 4-Stellung halogenierten und der 2,6- und 3,4-Dichlor-Verbindungen wieder Äquivalenz der Vinylprotonen aufweisen.

In den 2-halogenierten Substanzen (mit Ausnahme der 2,6-Dichlor-Verbindung, vgl. S. 29) und bei der 2,4-Dichlorverbindung dagegen ist die Äquivalenz aufgehoben, es erscheint wie bei den (Z)-Isomeren ein AB-System (Abb. 6).

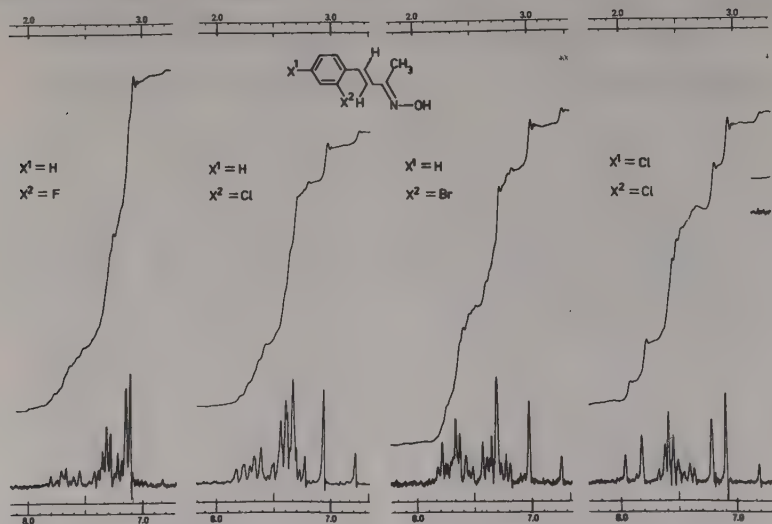
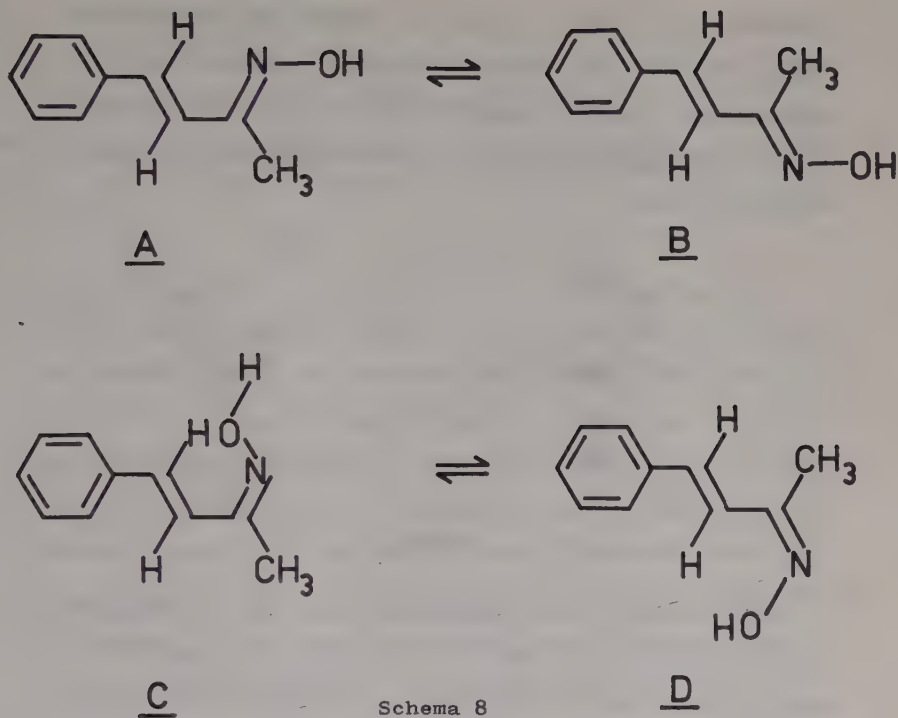


Abb. 6 : Vinylprotonensignale im ^1H -NMR-Spektrum von 2-halogenierten Benzylidenacetone-oximen in CCl_4

Um diese Befunde diskutieren zu können, möchte ich zunächst etwas näher auf das spektrale Verhalten einfacher Benzylidenacetone-oxime eingehen.

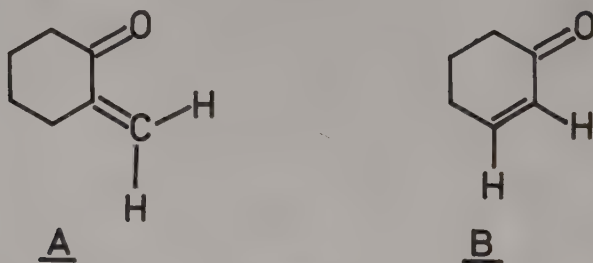
In Schema 8 sind die möglichen planaren Konformationen der (E)- und (Z)-Oxime aufgezeichnet (A-D), wobei A und C die s-cis- und B und D die s-trans-Konformer darstellen.



Schema 8

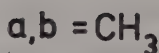
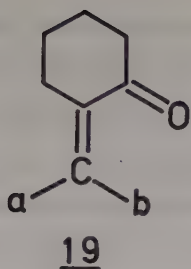
Wie man anhand von Kalottenmodellen zeigen und auch bereits aus den Strukturformeln erkennen kann, ist in der s-cis-Form C des (Z)-Isomers eine stärkere Annäherung des Oximsauerstoffs an das β -Vinylproton möglich als im s-trans-Konformer D an das α -Vinylproton. Man kann annehmen, daß in C infolge von H-Brückenbildung die energetisch etwas begünstigtere Form vorliegt. Einen Hinweis darauf liefert das UV-Spektrum, in dem das (Z)-Isomer bei höherer Wellenlänge absorbiert als die (E)-Form. Dies entspricht Beobachtungen an α, β -ungesättigten Ketonen mit festgelegter Konformation (Konfiguration). So fanden MECKE et al. ³³⁾ bei Messungen an derartigen Ketonen

(Schema 9) eine längerwellige Absorption der s-cis-Verbindung A gegenüber der s-trans-Verbindung B. Daher sollte aufgrund des längerwelligen Maximums dem (Z)-Benzyliden-aceton-oxim (12a) auch eine s-cis-Konformation (C Schema 8) zuzuordnen sein.

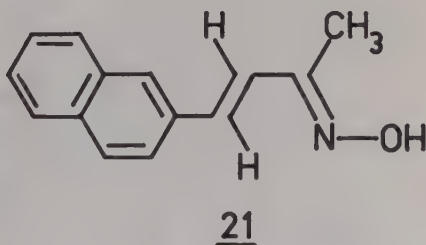
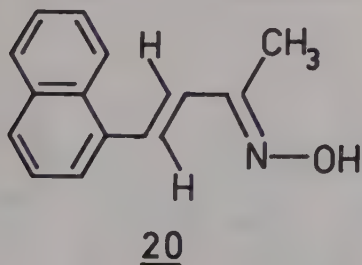


Schema 9

Gestützt wird diese Vorstellung durch das ^1H -NMR-Spektrum des (Z)-Oxims 12b, in dem das β -Vinylproton durch Entschirmung bei niedrigerer Feldstärke in Resonanz tritt als im (E)-Oxim 12a. Derartige Befunde wurden auch bei α,β -ungesättigten Ketonen mit festgelegter Struktur erhalten ³⁴⁾. Ebenso trifft dies auch beim Pulegon (19) zu, in dem das Signal der der Carbonylgruppe benachbarten Methylgruppe b durch deren entschirmenden Feldeffekt ebenfalls zu tieferem Feld verschoben ist ³⁵⁾. Bei Abwesenheit der Carbonylgruppe dagegen müßten in Verbindung 19 die Resonanzen der Methylgruppen zusammenfallen.

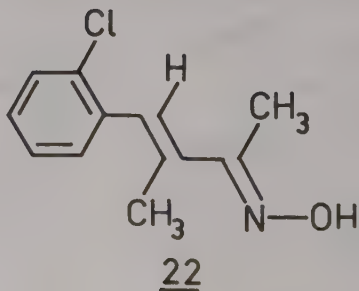


Man erkennt bereits anhand der Formeln A und B in Schema 8, daß die Oximgruppe der (E)-Form nur geringfügig mit den Vinylprotonen in Wechselwirkung treten kann. Dem Singulett dieser Protonen liegt offenbar nur eine zufällige magnetische Äquivalenz zugrunde, die durch den Ersatz von $\text{C}=\text{O}$ durch $\text{C}=\text{NOH}$ zustande kommt (denn im Ausgangsketon 13 spalten diese Protonen zum AB-System auf). Eine Aufhebung ist, wie bereits auf S.22 gesagt, u.a. durch Einführung eines Halogensubstituenten in 2-Stellung des Ringes zu erreichen, nicht aber durch 3- oder 4-Substitution. Diese Befunde decken sich mit Ergebnissen an den (E)-Isomeren des 2-Methylbenzylidenacetoxims und des 4-(1'-Naphthyl)3-buten-2-on-oxims (20). In der β -Naphthyl-Verbindung 21 dagegen sind die Vinylprotonen wieder äquivalent ^{36,37}).



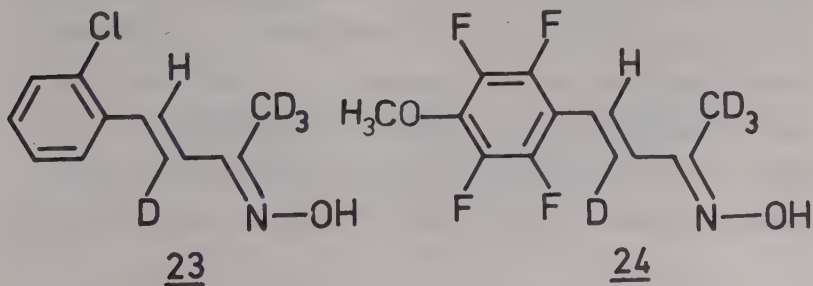
Die Beobachtung, daß die 2-halogenierten Benzylidenacetoxime (15a, 16a und 17a) im UV-Spektrum ihr Absorptionsmaximum bei kürzeren Wellenlängen haben als die 3- und 4-Halogen-Verbindungen (15a+c, 16b+c, 17b+c), läßt auf eine Verdrillung des Phenylringes schließen, wodurch die maximale Konjugation des planaren Systems behindert ist. Diesen sterischen Effekt erkennt man auch am Kalottenmodell des Oxims, denn bereits das Fluoratom in 2-Position ist ausreichend groß, um eine Rotation um die C-C-Bindung zwischen Phenyl- und Vinylgruppe zu beeinträchtigen. Damit ist verständlich, daß eine hypsochrome Verschiebung sowohl bei 2-Nitro- als auch bei 2-Methylsubstitution gegenüber den entsprechenden 4-Derivaten auftritt ³⁶⁾.

Das Hinausdrehen des Phenylringes aus der Ebene des konjugierten Systems trägt wohl in erster Linie auch zu der Aufhebung der magnetischen Äquivalenz der Vinylprotonen der (E)-Formen bei. Durch diese Verdrillung erfährt das Signal des zur Oximgruppe α -ständigen Vinylprotons eine Tieffeldverschiebung. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, daß das α -Proton in den entschirmenden Bereich des Ringstroms gerät.



Einen Hinweis darauf, daß tatsächlich das α -Proton zu tieferem Feld verschoben wird und nicht das β -ständige, kann man Beobachtungen an Verbindung 22 entnehmen. In ihr ist das α -Proton durch eine Methylgruppe substituiert. Das Signal des β -Protons erscheint bei etwa $\delta = 6,95$ ppm, gegenüber dem Vinylprotonensingulett der entsprechenden 4-Chlor-Verbindung (bei etwa $\delta = 6,85$ ppm), also nur um $\delta = 0,1$ ppm zu tieferem Feld verschoben ³⁸). Vergleicht man dagegen die Lage der Signale des 2-Chloroxims 16a ($\delta = 6,86$ ppm und $\delta = 7,44$ ppm für die beiden Dubletts) mit der des Singuletts des 4-Chloroxims 16c ($\delta = 6,86$ ppm), so erkennt man, daß die Differenz der Lage des Singuletts zur Lage des tieffeldverschobenen Dubletts einen erheblich größeren Betrag ausmacht, nämlich $\delta = 0,58$ ppm. Da in Verbindung 22 die Methylgruppe am Vinylkohlenstoff das Ergebnis beeinflussen könnte, synthetisierte ich das in α -Stellung deuterierte 2-Chlorbenzylidenacetonoxim (23). In dieser Verbindung war aber leider das Signal des β -Vinylprotons infolge von Überlagerung mit den Phenylprotonensignalen nicht genau zu ermitteln. Eventuell könnte diesem Proton ein Singulett bei $\delta = 7,06$ ppm zuzuordnen sein.

Um diese Störung zu vermeiden, stellte ich schließlich das 4-Methoxy-tetrafluorbenzylidenaceton-oxim 24 her.



In der entsprechenden nichtdeutერიerten Verbindung spalten die Vinylprotonen ebenfalls zum AB-System auf, die Dubletts sind zentriert bei etwa $\delta = 6,68$ ppm und $\delta = 7,27$ ppm ³⁹⁾. Ersetzte ich nun den α -Wasserstoff durch Deuterium, so erschien das β -Protonensignal bei $\delta = 6,68$ ppm (Abb. 7). Das ist eine sehr gute Übereinstimmung mit den o.a. Werten und belegt, daß das α -Proton entschirmt wird.

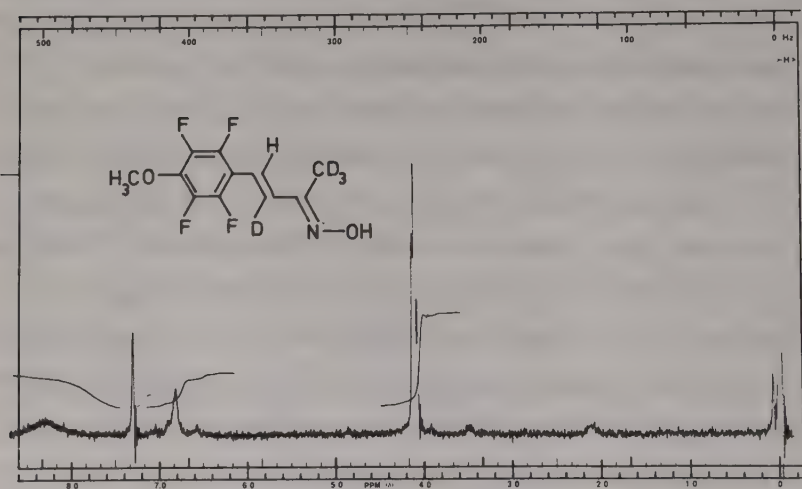


Abb. 7 : ¹H-NMR-Spektrum von d₄-4-Methoxy-tetrafluor-benzylidenacetone-oxime in CDCl₃

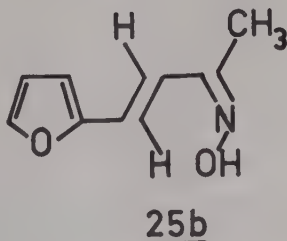
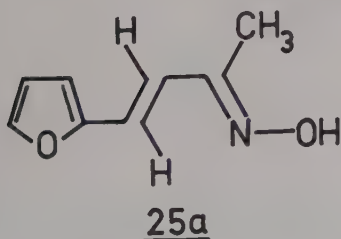
Auch die Größe des Substituenten in 2-Stellung des Aromaten hat Einfluß auf die Vinylprotonensignale. Aus Abb. 6 geht hervor, daß die chemische Verschiebung der Dubletts gegeneinander in den (E)-Isomeren der 2-Chlor- und 2-Brom-Verbindung 16a und 17a erheblich größer ist als in der (E)-2-Fluor-Verbindung 15a. Diese Beobachtungen könnten darauf hinweisen, daß die Verdrillung des Phenylringes mit

der Größe des o-Substituenten zunimmt. Infolgedessen wird auch die Aufspaltung deutlicher.

Beim Vergleich der Resonanzen der Vinylprotonen des (E)-2,6-Dichlorbenzylidenaceton-oxims (18b) und des (E)-4-Methoxy-tetrafluorbenzylidenaceton-oxims ist jedoch zu sehen, daß in der Dichlor-Verbindung Äquivalenz der Vinylprotonen besteht, die Pentafluor-Verbindung aber AB-Aufspaltung zeigt. Offensichtlich ist hierbei aus sterischen Gründen dann die günstigste Anordnung erreicht, wenn der Aromat senkrecht zur Ebene der Vinylgruppe steht. Dadurch wird anscheinend wieder Äquivalenz der Vinylprotonen hergestellt.

IV. Untersuchungen an 4-(2'-Furyl)- und 4-(2'-Thienyl)-3-buten-2-on-oximen

Aufhebung der zufälligen Äquivalenz der Vinylprotonen der (E)-Form sollte eventuell auch durch Veränderung des aromatischen Systems zu erwarten sein, z.B. beim Ersatz des Phenylrestes durch den 2-Furylrest.



Die Synthese des 4-(2'-Furyl)-3-buten-2-on-oxims (25) ist wie die der Halogenderivate des Benzylidenaceton-oxims ausgehend von Furan-2-carbaldehyd und Aceton durch basische Aldolkondensation durchführbar. Man erhält nach Oximierung des entstandenen α,β -ungesättigten Ketons das zu erwartende Isomergemisch, das sich unter den üblichen Bedingungen der PSC trennen läßt.

Im ^1H -NMR-Spektrum spalten die Vinylprotonen der (Z)-Form 25b wie gewohnt zum AB-Quartett auf.

Abb. 8 zeigt für das (E)-Isomer ebenfalls eine geringe Aufspaltung des Vinylprotonensignals, die ähnlich der für das (E)-2-Fluorbenzylidenaceton-oxim (Abb. 6, S.22) zu beobachtende ist. Das Aufspaltungsmuster entspricht hier schon fast einem A_2 -System, denn die mittleren Peaks sind hier groß, während die Seitenäste nur schwach in Erscheinung treten.

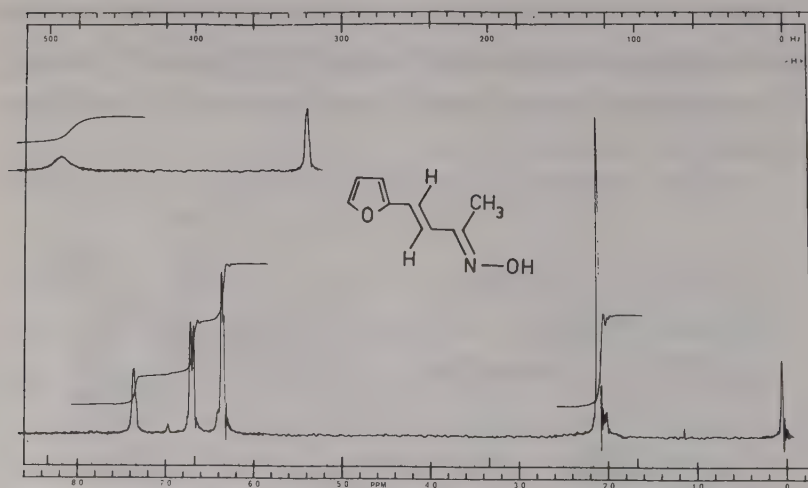


Abb. 8 : ^1H -NMR-Spektrum von (E)-4-(2'-Furyl)-3-buten-2-on-oxim in CCl_4

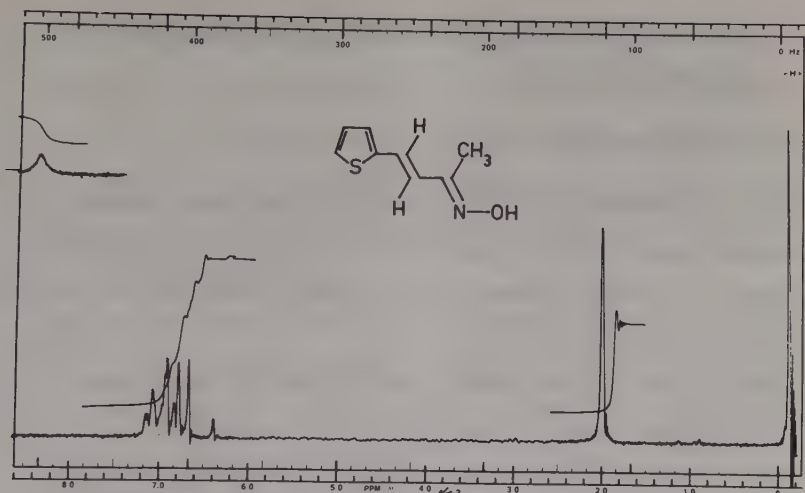
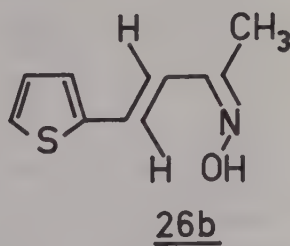
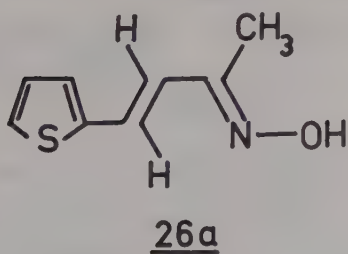


Abb. 9 : ^1H -NMR-Spektrum von (E)-4-(2'-Thienyl)-3-buten-2-on-oxim in CCl_4

Ein deutlicherer Einfluß des Heteroaromaten auf die Resonanz der Vinylprotonen tritt im (E)-4-(2'-Thienyl)-3-buten-2-on-oxim (26a) auf.



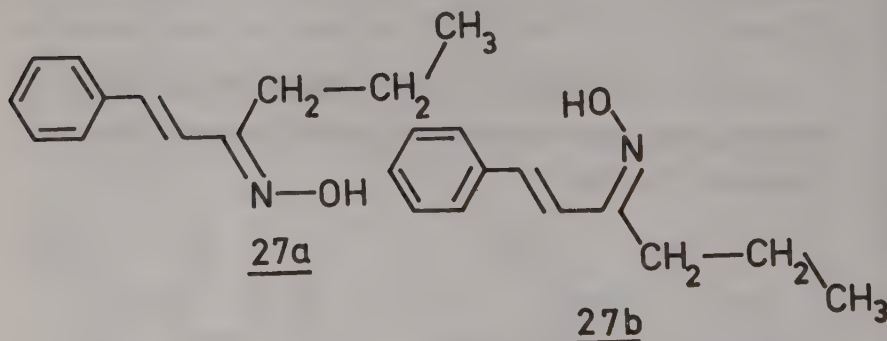
Wie aus Abb. 9 ersichtlich spalten die Vinylprotonen nun auch im (E)-Isomer deutlich zum Quartett auf.

V. Untersuchungen an Styrylalkyloximen mit unterschiedlichen Alkylresten

V.1. Styryl-n-propyloxim

Im Zusammenhang mit den an den Vinylprotonen gemachten Beobachtungen schien es aussichtsreich, durch Kettenverlängerung bzw. durch Verzweigung des Alkylrestes Einfluß auf die Resonanz zu nehmen.

Zuerst wollte ich prüfen, welche Wirkung eine einfache Kettenverlängerung auf das Vinylprotonensignal der (E)-Form ausübt. Zu diesem Zweck wurde das Styryl-n-propyloxim (27) synthetisiert und durch PSC in seine Isomere getrennt.

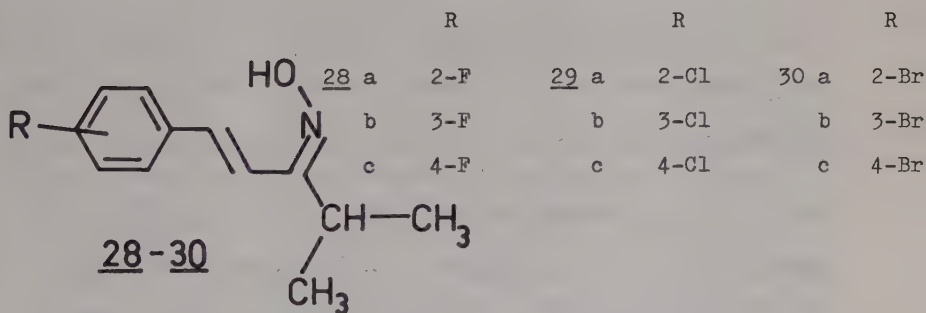


Das ^1H -NMR-Spektrum dieser Verbindung zeigt in CCl_4 als Lösungsmittel nur für die Vinylprotonen der (Z)-Form 27b das zu erwartende AB-System, aber noch keine Aufspaltung des Vinylprotonensingulett in der (E)-Form 27a (vgl. prakt. Teil S. 90 NMR-Daten).

V.2. Halogensubstituierte Styryl-i-propyloxime

Da die Kettenverlängerung des Alkylrestes im Styrylalkyloxim nicht zur Aufhebung der Äquivalenz der Vinylprotonen im (E)-Isomer beiträgt, schien es erfolgversprechender, die Methylgruppe des Benzylidenaceton-oxims durch den i-Propylrest zu substituieren.

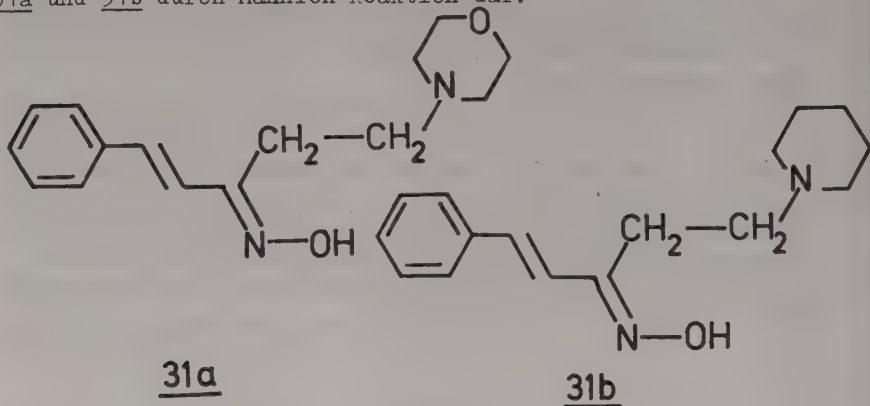
Bei der Synthese dieser Styryl-i-propyloxime stellte sich jedoch heraus, daß der sterisch anspruchsvolle i-Propylrest die Bildung der (E)-Form verhindert. Es war nur jeweils das (Z)-Oxim von 28-30 zu isolieren und durch DC und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zu identifizieren.



Von diesem Verbindungstyp wurden die in 2-, 3- und 4-Stellung halogenierten Verbindungen 28 - 30 hergestellt und ihre $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und Schmelzpunkte ermittelt (vgl. prakt. Teil S. 91).

V.3. Mannichbasen von Styrylmethyloxim

Abschließend wollte ich den Einfluß eines basischen Restes im Alkylanteil des Styrylalkyloxims untersuchen. Ich stellte 31a und 31b durch Mannich-Reaktion dar.



In den ^1H -NMR-Spektren von 31a und 31b ist wieder Äquivalenz der Vinylprotonen des (E)-Isomers und somit ein Singulett zu sehen.

Quaternisiert man aber die Mannichbase beispielsweise mit Methyljodid und betrachtet das dann resultierende ^1H -NMR-Spektrum (Abb.10), so sieht man deutlich eine Aufspaltung des Vinylprotonensignals zu einem Quadruplett.

Erst durch Positivierung des Stickstoffs in der Mannichbase 31a ist somit die Veränderung des Moleküls ausreichend zur Aufhebung der Äquivalenz der Vinylprotonen des (E)-Isomers.

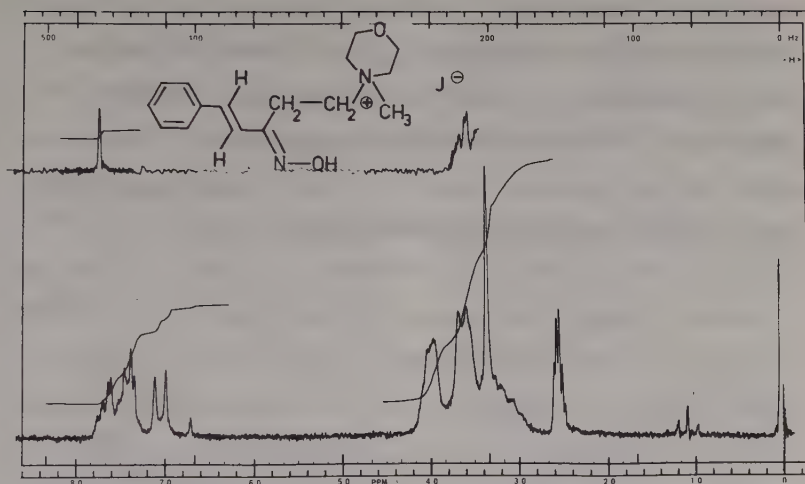


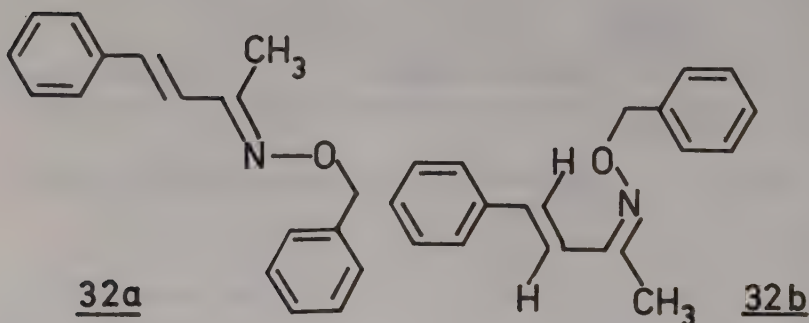
Abb. 10 : ^1H -NMR-Spektrum der quaternisierten Verbindung 31a in d_6 -DMSO

VI. Benzylierung des Styrylmethyloxims und seiner Derivate

VI.1. Styrylmethyloxim und Benzylhalogenide

Es wurde bereits gezeigt, daß 2-Substitution im Phenylring des Benzylidenaceton-oxims (12) die AB-Aufspaltung der Vinylprotonen des (E)-Oxims verursachten und eine geringe Aufspaltung auch beim Ersatz des Aromaten durch einen Heteroaromaten zu beobachten ist. Als weitere Möglichkeit, die chemische Umgebung der Vinylprotonen zu beeinflussen, blieb die Substitution am Oximsauerstoff. Ein sterisch anspruchsvollerer Rest sollte im Gegensatz zur Methylgruppe in Verbindung 14 (S.9) evtl. einen Effekt auf das β -Vinylproton ausüben können.

Um dies zu untersuchen, synthetisierte ich einige Benzylierungsprodukte der Verbindung 12. Am besten geht man vom Benzylidenacetone (13) aus, das in Gegenwart von Bariumcarbonat mit O-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid kondensiert wird. Wie zu erwarten, erhielt ich ein Isomerengemisch aus 32a und 32b, das sich durch PSC trennen ließ.



Als zweite Möglichkeit bietet sich die direkte Benzylierung des Oxims an, indem man das Oximat mit einem Benzylhalogenid umsetzt. In diesem Fall liegt jedoch ein ambidentes Anion vor, das sowohl am Sauerstoff als auch am Stickstoff elektrophil angegriffen werden kann. Man sollte wie bei der Methylierung (S.6) N- und O-Benzylprodukte erwarten, die auch beim Benzaldoxim^{24,27)} und Benzophenon-oxim sowie dessen Derivaten^{26,40)} gefunden wurden.

GRUBBS et al.⁴⁰⁾ stellten fest, daß die Art des Kations im Oximat keinen Einfluß auf den Reaktionsverlauf hat. Sie

erhielten bei der Arylierung von Natrium-benzophenon-oximat und verwandten Verbindungen mit Diphenyljodonium-bromid in stereospezifischer Reaktion Nitrone und O-Aryloxime, indem z.B. reines (Z)-Oxim zu reinem (Z)-Nitron und (Z)-Oximäther reagierte.

Ich stellte das Natriumsalz des Benzylidenaceton-oxims dar, das ich einmal in Benzylchlorid, zum anderen in Benzylbromid zur Reaktion brachte. Nachgewiesen wurden die Reaktionsprodukte durch DC und ¹H-NMR-Spektroskopie, die Trennung erfolgte wieder mittels PSC. Das Chlorid setzte sich nahezu quantitativ zum O-Benzylloxim 32 um. Bei dieser Umsetzung konnte ich Stereospezifität nachweisen, denn ausgehend vom (E)-Isomer erhielt ich reines (E)-O-Benzylloxim 32a. Die Verwendung von Benzylbromid ergab neben O-benzyliertem Oxim etwas Benzylidenaceton, das - wie schon früher erwähnt (S.12 , Schema 5) - möglicherweise als Folgeprodukt bei der Zersetzung von instabilem Nitron entstanden ist. Um diese Vermutung zu überprüfen, versuchte ich hier, das Nitron darzustellen.

In der Literatur sind für Nitrone verschiedene Synthesemöglichkeiten angegeben, von denen ich zwei aufgriff.

1. So entsteht nach GRUBBS et al. ⁴¹⁾ aus dem Kaliumsalz des Benzophenon-oxims und Benzylchlorid in absolut. Äthanol u.a. Nitron, das anschließend durch Säulenchromatographie (SC) aus dem Gemisch abgetrennt wird. Ich wandte diese Vorschrift auf mein System an und erhielt ein Reaktionsgemisch, das folgendes DC aufwies (Abb.11).

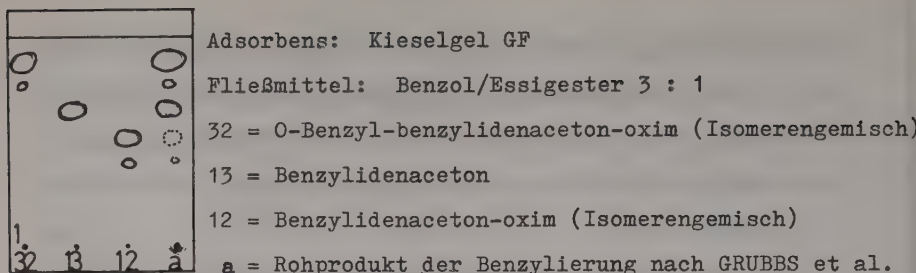


Abb. 11 : DC von benzyliertem Benzylidenaceton-oxim

Es waren also nur O-Benzyl-oxim, Oxim selbst und Keton entstanden, was durch ^1H -NMR-Untersuchung der Eluate der SC bestätigt werden konnte.

2. COPE und HAVEN ²³⁾ stellten Nitrone ausgehend von Benzophenon-oxim dar, indem sie dessen Kaliumsalz in absolut. Äthanol mit Benzyljodid zur Reaktion brachten. Außerdem trennten sie das Reaktionsgemisch nicht mit Hilfe der Chromatografie, sondern erhielten durch Eingießen des Rohproduktes in Eiswasser ein sich absetzendes Öl, aus dem das Nitron auskristallisierte. Die Anwendung dieser Vorschrift auf das Benzylidenaceton-oxim brachte ebenfalls kein positives Ergebnis.

VI.2. Styrylmethyloxim und substituierte Benzylhalogenide

Im Hinblick auf die ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchungen setzte ich auch 4-Nitro-, 4-Cyano- und 4-Brombenzylbromid ein.

Kristalle ab, die durch scharfes Absaugen auf einer Glasfritte und Umkristallisieren aus Methanol von dem öligen Anteil vollständig befreit werden konnten. Durch DC und ^1H -NMR-Spektroskopie konnten die Kristalle als reine (E)-Isomere der O-Benzyl-oxime identifiziert werden.

Aus dem ebenfalls öligen Produkt der Oximbenzylierung dagegen, das neben Oxim-Äther auch Keton und Oxim enthielt, konnte die reine (E)-Form des Oximäthers nicht so einfach gewonnen werden. Bei keiner der beiden Reaktionen gelang es mir, reines (Z)-Isomer zu isolieren. Diese Form war auch hier im Rohprodukt nur in sehr geringen Anteilen enthalten. Dieses fast völlige Verschwinden der (Z)-Form zugunsten der (E)-Form ist sicher auf den sterischen Effekt des räumlich anspruchsvollen Benzylrestes zurückzuführen.

VI.4. Diskussion der ^1H -NMR-Spektren der O-Benzylverbindungen

Die Formulierung der Struktur 32 auf S. 36 macht es durchaus wahrscheinlich, daß der Benzylrest am Oximsauerstoff in der (E)-Form einen Einfluß auf die chemische Umgebung des β -Vinylprotons ausübt. Sieht man sich nun die ^1H -NMR-Daten dieser Verbindungen an, so erkennt man keinen Unterschied zu dem unsubstituierten Oxim und zum O-Methyloxim. Wieder herrscht Äquivalenz der Vinylprotonen.

Die am Sauerstoff benzylierten 4-Halogen-benzylidenacetono-xime weisen als (E)-Form ebenfalls noch ein Singulett auf, wohingegen bei den Dichlorverbindungen erstmals ein Einfluß des Benzylrestes erkennbar wird.

So ist nämlich im ^1H -NMR-Spektrum des (E)-O-Benzyl-3,4-dichlorbenzylidenaceton-oxims zum ersten Mal eine Aufspaltung der Vinylprotonen zum AB-Quartett zu sehen (Abb.12).

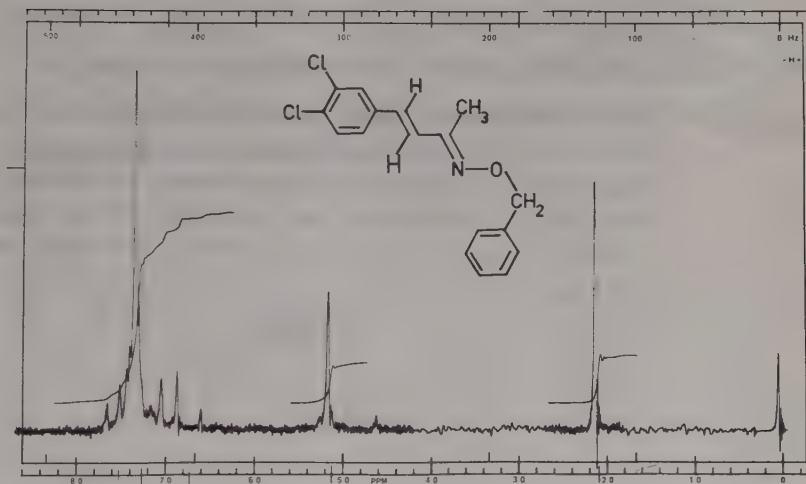


Abb. 12 : ^1H -NMR-Spektrum von (E)-O-Benzyl-3,4-dichlorbenzylidenaceton-oxim in CCl_4

Aus den NMR-Daten der Verbindungen 33 - 35 ist zu erkennen, daß die in 4-Stellung substituierten Benzylreste sich nicht auf die chemische Umgebung der Vinylprotonen der (E)-Formen auswirken. Diese kommen auch in den genannten Verbindungen als Singulett zur Resonanz. Die Substituenten des Benzylrestes machen sich aber auf die chemische Verschiebung der Methylenprotonensignale bemerkbar. Wie in der Grafik (Abb.12) und Tabelle III zu sehen ist, folgt diese chemische Verschiebung der Hammett-Beziehung.

Verbindung	δ_{CH_2} (Hz)	σ
<u>35</u> 4-Br	301,2	0,23
<u>34</u> 4-CN	309,6	0,63
<u>33</u> 4-NO ₂	311,4	0,78

Tab. III: Chemische Verschiebungen der Methylenprotonen gegen TMS in CCl_4 im ^1H -NMR-Spektrum und Substituentenkonstanten (ermittelt an Benzoesäure, entnommen: E.S. Gould, Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie, S. 265, Verlag Chemie, Weinheim 1962)

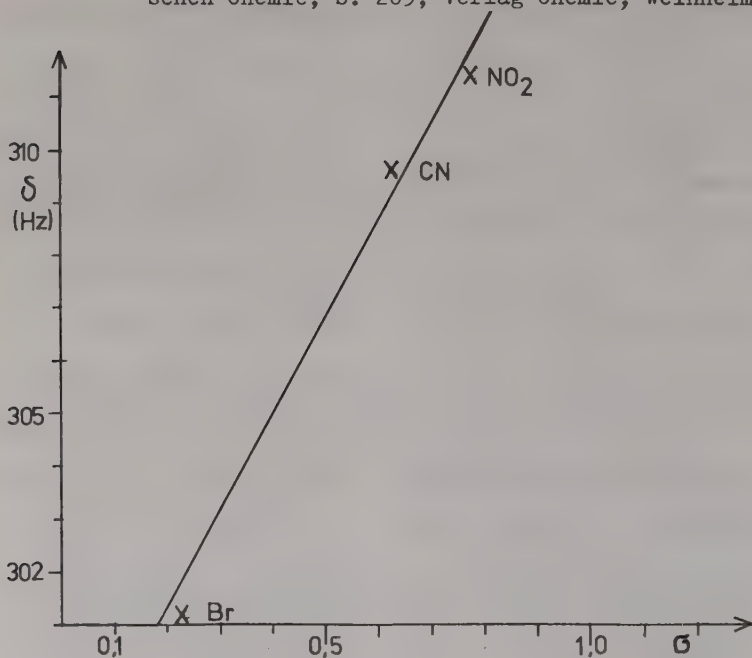
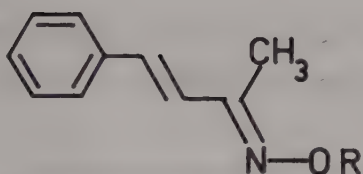


Abb. 13 : Hammett-Beziehung angewendet auf die Verbindungen 33 - 35

VII. Umsetzungen mit α - und β -halogenierten Äthern und Thioäthern; ^1H -NMR-Spektren

Es lag nahe, auch reaktive α -halogenierte und β -halogenierte Heteroverbindungen mit Benzylidenaceton-oxim umzusetzen.

So wurden β -Chloräthyl-äthyläther, Chlormethyl-methyläther und Chlormethylmethylsulfid mit dem Natriumsalz des Oxim-Isomerengemisches 12 zur Reaktion gebracht.



R =

36 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$

37 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$

38 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$

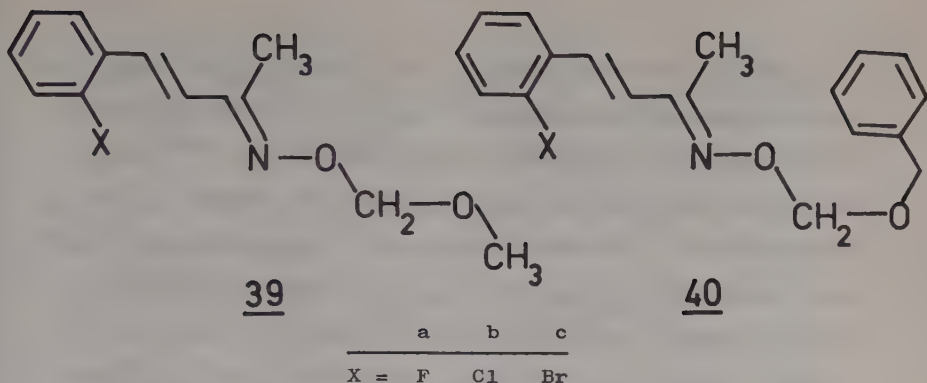
Die Umsetzung äquimolarer Mengen der halogenierten Äther mit Natriumoximat in Äthanol verlief nicht quantitativ und ließ sich auch nicht optimieren. Im Reaktionsgemisch war neben den isomeren O-Substitutionsprodukten nicht umgesetztes Oxim enthalten, außerdem hatte sich jedesmal Keton gebildet. Die Auftrennung des entstandenen Isomerengemisches der Verbindungen 36, 37 und 38 durch PSC erwies sich als wenig erfolgversprechend, da die R_f -Werte der (E)- und (Z)-Formen so geringe Differenzen aufwiesen, daß sich die Zonen überschneiden. Auch Variationen im Fließmittel brachten kein besseres Ergebnis.

Aus diesem Grund versuchte ich, die reinen Isomere mit Hilfe der präparativen Gaschromatografie zu isolieren. Ich erprobte den Trenneffekt mehrerer Säulen, wobei die günstigste die mit Apiezon M als Trägermaterial zu sein schien. Im Chromatogramm traten drei Peaks auf, deren erster und dritter eine Schulter hatten und dem Oxim sowie dem O-Substitutionsprodukt zugeordnet werden konnten. Das Vorhandensein jeweils beider Isomere wurde durch die Schultern angedeutet. Trotz weiterer Versuche, die Methode zu verbessern, glückte die Trennung nicht.

Daher begann ich, die Isomere durch Hochdruckflüssigchromatografie zu trennen. Aber auch auf diesem Wege konnte ich keine reinen Produkte erhalten.

Als gangbarer Weg zur Gewinnung einheitlicher Isomere von 36 - 38 erwies sich schließlich die Umsetzung der halogenierten Äther mit den getrennten Benzylidenaceton-oxim-Isomeren. So konnte ich Stereospezifität dieser Reaktion am Beispiel der Umsetzung des Chlormethyl-methyläthers mit dem Natriumsalz des (E)-Oxims 12a durch DC und ^1H -NMR-Spektroskopie nachweisen.

In den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 36 - 38 erschienen für die Vinylprotonen wieder Singulettts. Die O-Alkylsubstituenten zeigten also ebenfalls keine erkennbare Auswirkung auf die fraglichen Protonen. Ich untersuchte daher den Substituenteneffekt des Methoxymethyl- und Benzyloxymethylrestes auf die Vinylprotonen der o-halogenierten Styrylmethyloxime. Da hier die (E)-Formen bereits im Oxim ein AB-Quartett für diese Protonen aufweisen, sollte sich der Substituenteneinfluß durch Veränderung des Abstandes der Dublettts zueinander bemerkbar machen.

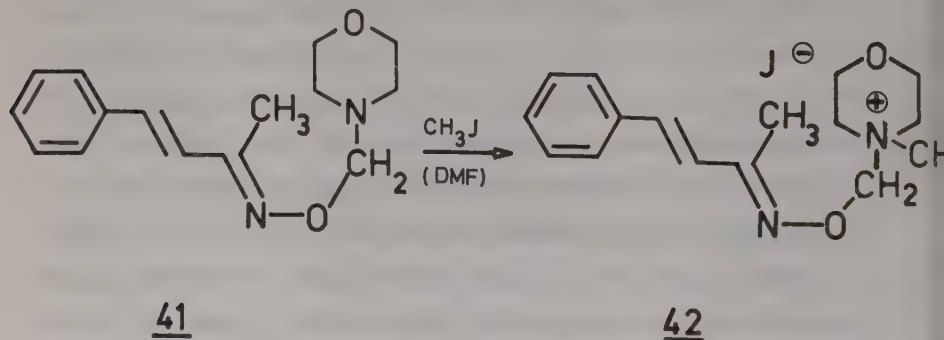


Leider fiel das Signal des α -Protons sowohl bei den O-alkylierten 2-Fluorbenzylidenacetone-oximen 39a + 40a als auch beim 2-Brom-Derivat 39c mit den Phenylprotonensignalen zusammen, so daß die genaue Lage nicht ermittelt werden konnte. Bei der 2-Chlor-Verbindung konnte ich einen geringfügigen Unterschied zwischen dem O-Methoxymethyl-Derivat 39b und dem O-Benzoyloxymethyl-Derivat 40b feststellen. Das β -Proton kommt für beide Derivate bei $\delta = 6,7$ ppm zur Resonanz, das Dublett des α -Protons erscheint für Verbindung 39b bei $\delta = 7,2$ ppm, für Verbindung 40b dagegen bei $\delta = 7,3$ ppm. Ein geringer Substituenteneinfluß gegenüber dem Ausgangsoxim ist also lediglich beim Derivat 39b festzustellen.

VIII.1. Alkylierung mit α -halogenierten Aminen

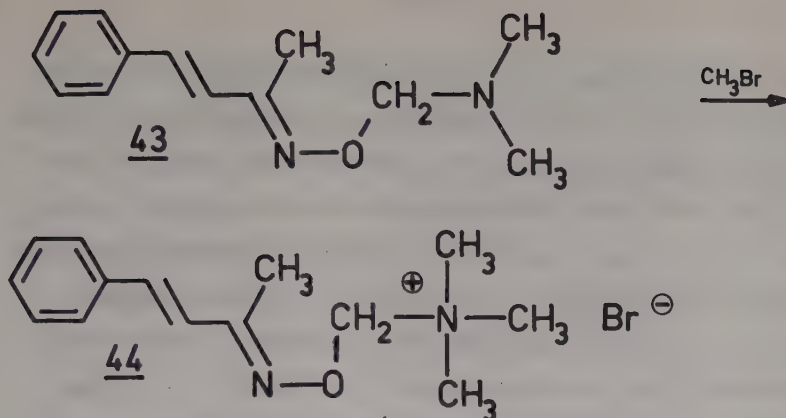
Im Rahmen meiner Untersuchungen schien mir auch die Umsetzung von Oximat mit α -Halogen-aminen aussichtsreich, entstehen doch hier praktisch Sauerstoff-Mannichbasen.

Zunächst synthetisierte ich die α -halogenierten Amine aus dem entsprechenden sekundären Amin und Paraformaldehyd durch anschließende Spaltung des entstandenen Amins ⁴²). Unter Reinstickstoff ließ ich in trockenem Diäthyläther äquimolare Mengen von z.B. Chlormethyl-morpholin mit dem suspendierten Natriumoximat reagieren. Das Alkylierungsprodukt 41 ging in Lösung, während sich Natriumchlorid abschied. Nach dem Filtrieren und dem Abdestillieren des Äthers blieb ein farbloses Öl zurück, das ¹H-NMR-spektroskopisch und durch DC als reines (E)-O-Dialkylaminomethyl-benzylidenaceton-oxim 41 zu identifizieren war.



Durch Quaternisierung mit Methyljodid in Dimethylformamid erhielt ich daraus die farblose kristalline Verbindung 42, die sich gut aus Methanol umkristallisieren ließ.

Auf demselben Weg wurde auch das (E)-O-Dimethylaminomethyl-benzylidenacetonoxim (43) synthetisiert und mit Methylbromid zu 44 quaternisiert. Es schied sich in farblosen Kristallen aus der ätherischen Lösung ab.

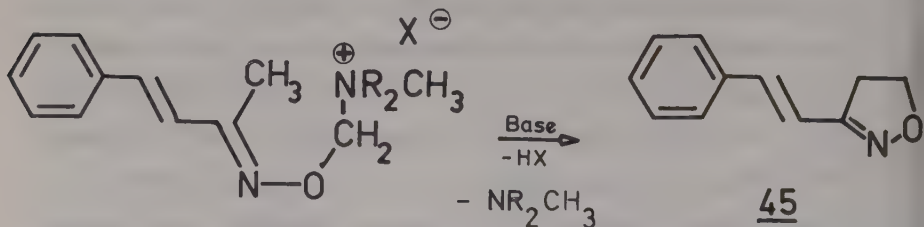


Betrachtet man nun die ^1H -NMR-Spektren der beiden Oximäther und ihrer Quaternisierungsprodukte (41 - 44) (siehe prakt. Teil S.106), so findet man bei 41 und 43 als Resonanzsignal für die Vinylprotonen ein Singulett wie bei den (E)-Formen der früher synthetisierten Oximäther. Bei den quartären Ammoniumverbindungen 42, 44 hingegen spalten diese Protonen zum Quartett auf. Zudem ist, wie zu erwarten, wegen der stärkeren Entschirmung durch den positivierten Stickstoff das Signal der Methylprotonen zu tieferem Feld verschoben. Es kann also auch durch einen quartären Ammoniumrest in der Oxim-gruppierung die magnetische Äquivalenz der Vinylprotonen im (E)-Isomer des Styrylmethyloxims aufgehoben werden (siehe auch Kap. V.3.).

VIII.2. Versuche zur Cyclisierung zum Isoxazolinring

Betrachtet man die Strukturformeln 42 und 44, so erkennt man, daß durch Abstraktion eines Protons aus der C-Methylgruppe und Eliminierung des tertiären Amins Cyclisierung zum Isoxazolin möglich sein sollte. Die Voraussetzung dafür wäre, daß die

Methylgruppe genügend acide Eigenschaften hat. Daß dies der Fall sein könnte, läßt sich eventuell aus dem ^1H -NMR-Spektrum der Quaternisierungsprodukte entnehmen. Darin ist eine auffällige Tieffeldverschiebung nicht nur der Methylen- sondern auch der Methylprotonen im Vergleich zu den Ausgangsverbindungen 41 und 43 erkennbar (was aber auch auf einen möglichen Anisotropie-Effekt zurückzuführen sein kann). Das Cyclisierungsprodukt sollte die Struktur 45 besitzen.



Ich versuchte zunächst, den Ringschluß durch Erwärmen mit 10%iger Natronlauge zu erreichen ⁴³⁾. Doch aus dem Reaktionsgemisch ließ sich nur das Ausgangsprodukt neben etwas freiem Oxim zurückgewinnen. Auch der Cyclisierungsversuch mit Natriumäthanolat in Äthanol ⁴⁴⁾ versagte bei diesem System.

In beiden Experimenten vermochte zwar die jeweilige Base das tertiäre Amin zum Teil freizusetzen, eine Abspaltung des Protons aus der C-Methylgruppe dagegen konnte nicht nachgewiesen werden.

Es galt daher, eine Base zu finden, die ausreichend stark war, die Abstraktion des Protons zu ermöglichen. Sie sollte dabei außerdem nur sehr schwache nucleophile Eigenschaften

besitzen, um nicht das austretende Amin zu substituieren. Als starke Base und schwaches Nucleophil reagiert die sog. Hünig-Base, das N,N-Diisopropyl-äthylamin. Doch auch dieser Cyclisierungsversuch mißlang, und es war nur wieder Ausgangsprodukt aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren.

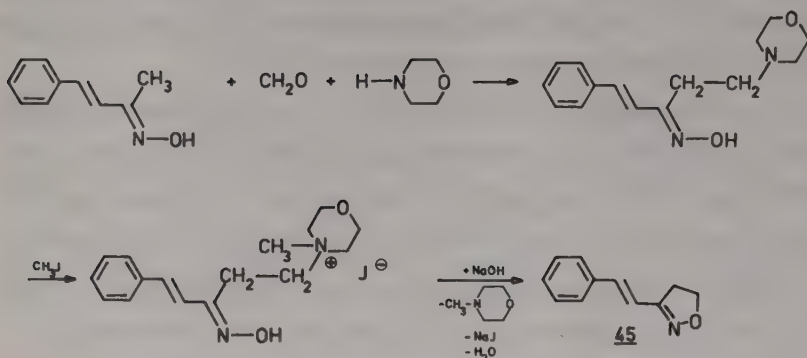
Eine weitere starke Base mit relativ schwach nucleophilen Eigenschaften liegt im K-t-Butanolat vor, das ich in tert. Butanol mit dem quartären Salz reagieren ließ. Mit dieser Base fand Zersetzung zu harzigen Produkten statt.

Die vorgenannten Reaktionen wurden zunächst ausschließlich mit Verbindung 42 durchgeführt. Verbindung 44 reagierte fast in allen Fällen analog. Mit dieser konnte allerdings noch mit K-t-Butanolat Benzylidenaceton-oxim 12a + b als Hauptprodukt isoliert werden. Dieses weist auf eine Fragmentierung instabiler Reaktionsprodukte über C-O-Spaltung der Oximmethylen-gruppierung hin.

In einem weiteren Versuch sollte Lithium-diisopropylamid als Base eingesetzt werden. SPENCER ⁴⁵⁾ beobachtete mit dieser Verbindung stereoselektive α -H-Abspaltung in Oximen, RATHKE et al. ⁴⁶⁾ erreichten damit eine Deprotonierung der Methylgruppe des Essigsäureäthylesters, auch WITTIG ⁴⁷⁾ erzielte Deprotonierung in gewünschter Weise. Die Vorschrift von WITTIG übertrug ich auf den Cyclisierungsversuch mit Verbindung 44, blieb aber auch hier ohne Ergebnis.

Es war mir demnach nicht möglich, O-Dialkylaminomethylbenzylidenaceton-oxime nach ihrer Quarternisierung zum Ringschluß zu bringen. Die Ursache dafür liegt vermutlich in der zu geringen Acidität der C-Methylgruppe.

Man kann jedoch auf anderem Wege die Verbindung 45 synthetisieren, so z.B. durch Mannich-Reaktion und anschließende Cyclisierung ^{48,43)} (Schema 10).



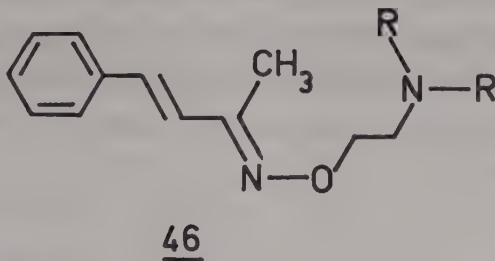
Schema 10

Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt für die beiden Methylenprotonengruppen des Isoxazolinringes zwei Triplets bei etwa δ = 3,2 ppm und δ = 4,4 ppm und für die Vinylprotonen ein AB-Quadruplett. Wiederum ist also die Aufhebung der magnetischen Äquivalenz dieser Protonen zu beobachten.

IX. Umsetzung des Styrylmethyloxims und seiner Derivate
mit β -halogenierten Aminen

IX.1. Untersuchungen an O-2-Dialkylaminoäthyl-benzylidenaceton-oximen

Im Rahmen der Untersuchungen des Substituenteneinflusses auf die Vinylprotonensignale im ^1H -NMR-Spektrum sollte das Benzylidenaceton-oxim mit 2-Chloräthyl-dialkylaminen umgesetzt werden. Diese Produkte sind nicht nur von analytischem Interesse, sondern verdienen in pharmakologischer Hinsicht Beachtung wegen ihrer großen strukturellen Ähnlichkeit mit dem Antidepressivum Noxiptilin (3).

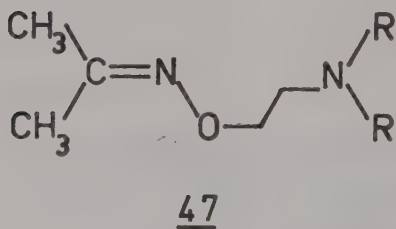


Zur Darstellung der Verbindung 46 stehen zwei Methoden zur Verfügung, einmal die Umsetzung des Oxims mit β -halogenierten Aminen, zum anderen die Kondensation O-substituierter Hydroxylamine mit dem Keton.

Zunächst ließ ich das Oxim-Isomerengemisch 12 in Gegenwart von Natriumäthanolat in Äthanol mit dem β -chlorierten Amin reagieren. Die Umsetzung verlief nicht quantitativ, und es

gelang mir auch nicht, die Ausbeute zu optimieren. Das Rohprodukt war im Feinvakuum ohne Zersetzung zu destillieren. Verwendet man beispielsweise β -Chloräthyl-dimethylamin, so erhält man ein gelbes Öl vom Siedepunkt (0,3) 130°C , das laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und DC aus dem Isomerengemisch besteht. Auch hier beobachtete ich wie bei den früher aufgeführten Oximalkylierungen Ketonbildung als vermutliche Folgereaktion intermediär entstandenen Nitrons.

Um den zweiten Syntheseweg einschlagen zu können, mußte ich zuerst O-substituiertes Hydroxylamin herstellen. Eine Möglichkeit dafür besteht in der sauren Hydrolyse eines Oximäthers, der einfach zu gewinnen ist. Es bot sich die relativ leichte Alkylierung des Acetonoxims mit den β -Halogenäthyl-dialkylaminen in Gegenwart von Natriumäthanolat in Äthanol an. Auf diese Weise erhielt ich die Verbindungen 47a - f, die von öliger Konsistenz waren.



	R		R R
a	CH_3	d	
b	C_2H_5	e	
c	$i\text{-C}_3\text{H}_7$	f	

Um diese Produkte besser analysieren zu können, wurden ihre kristallinen Hydrochloride und Pikrate gebildet. Außerdem wurden die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der öligen Oximäther aufgenommen.

Während für die Methylgruppen des Acetonoxims normalerweise in Tetrachlorkohlenstoff, Deuteriochloroform und Hexachlorbutadien nur ein Singulett auftritt, konnte ich bei den Verbindungen 47a - f eine Aufspaltung des Singuletts in zwei Signale gleicher Intensität feststellen. Verursacht wird diese Aufhebung der Äquivalenz der Methylprotonen durch den Anisotropie-Effekt des O-Aminoalkylrestes, der nur auf eine Methylgruppe wirksam wird. Diese Beobachtung regte mich dazu an, zu untersuchen, ob eine thermische Topomerisierung möglich und welche Energie dafür erforderlich ist. Topomerisierungen lassen sich mit Hilfe der dynamischen kernmagnetischen Resonanzspektroskopie verfolgen. Durch Ermittlung der Koaleszenztemperatur kann man dann über die Eyring-Gleichung die Aktivierungsenthalpie dieses Vorganges errechnen.

Darum wurden Hochtemperaturspektren aller Verbindungen in Hexachlorbutadien aufgenommen. Dabei zeigte sich, daß die Vermessung der Verbindungen 47d - f in einem anderen Lösungsmittel durchgeführt werden mußte, da vor dem Erreichen der Koaleszenztemperatur Zersetzung eintrat.

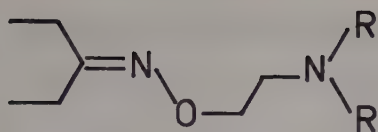
Nach dem Einsatz mehrerer Lösungsmittel, die im Bereich der Methylgruppen keine Resonanzsignale aufwiesen, schien Chlorbenzol am geeignetsten zu sein. Da die Substanzen in dieser Lösung bei Raumtemperatur keine Aufspaltung des Methylpeaks zeigten, wurde hier die Tieftemperaturaufspaltung gemessen. Allerdings konnte ich keine Aktivierungsenergie für 47d und f ermitteln, weil die Lösungen nur wenig unterhalb der Koaleszenztemperatur erstarrten. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tab. IV festgehalten.

Nr.	Lösungsmittel	$\nu_{\max}$ (Hz)	T_c ($^{\circ}\text{C}$)	ΔG_c (kcal/mol)
47a	Hexachlorbutadien	0,8	104	21,8
47b	Hexachlorbutadien	1,4	114	22,0
47c	Hexachlorbutadien	2,0	126	22,4
47d	Chlorbenzol	-	-31	-
47e	Chlorbenzol	1,0	-07	15,1
47f	Chlorbenzol	-	-37	-

Tab. IV

Zur Temperatureichung bei der Messung diente Äthylenglykol.

Um die Topomerisierung weiter zu untersuchen, synthetisierte ich auch die basisch substituierten γ -Pentanon-oxime 48a - f. Ihre Alkylierung mußte in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel durchgeführt werden. In Alkohol lief als Konkurrenzreaktion Ätherbildung zwischen den β -chlorierten Aminen und dem Äthanolat ab, und dieser Äther ließ sich destillativ nicht vom Oximäther trennen. Es wurde daher zunächst das Natriumsalz des γ -Pentanon-oxims mit Natriumäthanolat in Äthanol dargestellt, vom Alkohol befreit und dann in THF mit den β -Halogenäthylalkylaminen umgesetzt. Bei den vorangegangenen Darstellungen der Verbindungen 47 konnte ich keine Ätherbildung mit dem Äthanolat beobachten. Wahrscheinlich ist hier die Oximätherbildung die bevorzugte Reaktion.



48

	R		RR
a	CH ₃	d	
b	C ₂ H ₅	e	
c	i-C ₃ H ₇	f	

Auch die Verbindungen 48 stellen ölige Substanzen dar, die für die CHN-Analyse in kristalline Pikrate übergeführt wurden.

In den ¹H-NMR-Spektren überlagern sich das Quadruplett der Methylenprotonen des Pentanonanteils und das Triplet der zum Oximsauerstoff β-ständigen Methylenprotonen im Bereich von δ = 2-3 ppm. Diese Tatsache macht eine Koaleszenztemperaturmessung unmöglich, obwohl eine Aufspaltung des Quartetts zu erkennen ist (vgl. prakt. Teil S. 18). An Verbindung 48e untersuchte ich die Möglichkeit, die störende Überlagerung der Methylenprotonen mittels eines shift-Reagenzes (Tris-(dipivalo-methanato-)europium) zu beseitigen. Ich erreichte damit jedoch nur die Entschirmung der Protonen des Morpholinrestes, während die Methylenprotonensignale ihre Lage praktisch nicht veränderten.

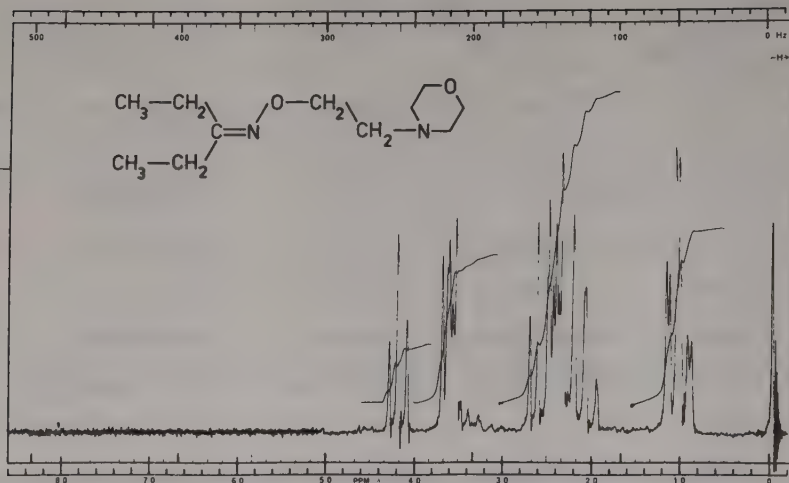


Abb. 13 : ^1H -NMR-Spektrum von 48e in CDCl_3

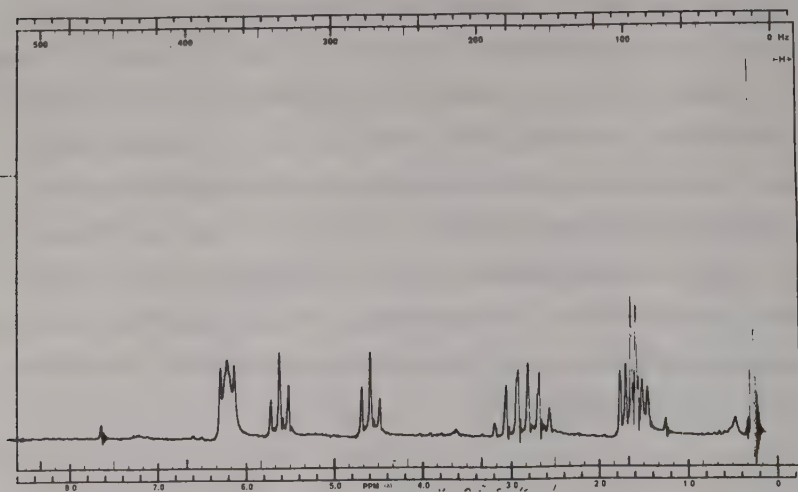
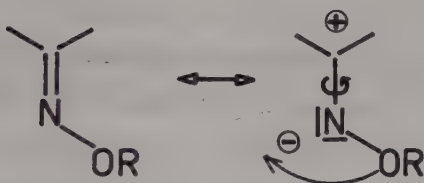


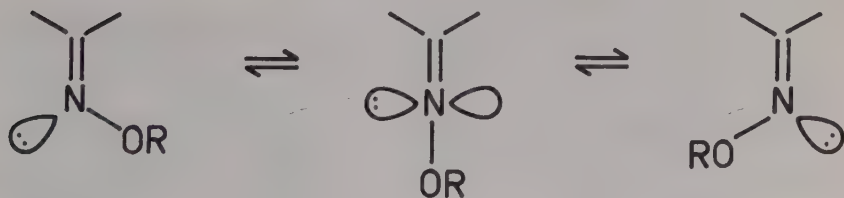
Abb. 14 : ^1H -NMR-Spektrum von 48e in CDCl_3 mit Zusatz eines shift-Reagenzes

Die Ermittlung der Aktivierungsenthalpie sollte einen Hinweis auf den Mechanismus der Topomerisierung geben. Zur Diskussion stehen die Umlagerung durch Rotation um die C-N-Bindung oder durch Inversion am Stickstoff.



Schema 11: Rotation

Die Rotation erfordert eine Polarisierung der C-N-Bindung. Der Rest am Stickstoff bewegt sich dann auf einer Kreisbahn senkrecht zur Ebene des Moleküls ⁴⁹⁾.



Schema 12: Inversion

Bei der Inversion findet eine Umhybridisierung des freien Elektronenpaares von sp^2 nach p statt. Der Rest am Stickstoff bewegt sich dann in der Ebene des Moleküls ("in plane" -Topomerisierung) von der einen Seite zur anderen und bildet im Übergangszustand einen C-N-OR-Winkel von 180° 49,50).

In 47 ändert sich die Aktivierungsenthalpie in der Reihenfolge $R = CH_3$, C_2H_5 , $i-C_3H_7$ nur geringfügig, sie liegt bei den drei Verbindungen etwa bei 22 kcal/Mol. Sterisch anspruchsvolle Reste am Stickstoff verursachen eine starke Veränderung der Rotationsbarriere, wohingegen die der Inversion nur wenig verändert wird 51). Aus diesem Grund und weil die ermittelten Topomerisierungsenergien im Bereich der Werte von Inversionsbarrieren ähnlicher Moleküle liegen 52), möchte ich auch bei dem hier untersuchten Molekül dem Inversionsmechanismus den Vorzug geben.

Die Acetonoxime 47a - f waren synthetisiert worden, um durch anschließende saure Hydrolyse die O-Dialkylaminoäthylhydroxylamine zu gewinnen. Diese sollten zur gezielten O-Alkoximierung eingesetzt werden.

Durch Kochen der Verbindungen 47 in 3 N Salzsäure 53) erhielt ich nach der Aufarbeitung die entsprechenden O-substituierten Hydroxylamine, allerdings in sehr schlechten Ausbeuten. Die Umsetzung dieser Verbindungen mit Benzylidenaceton verlief wie erwartet. Ich erhielt auch hier Isomerengemische, die noch Keton enthielten. Dieser Syntheseweg bringt aber wegen der schwierigen Gewinnung ausreichender Mengen an O-substituierten Hydroxylaminen gegenüber der Oximalkylierung keine Vorteile.

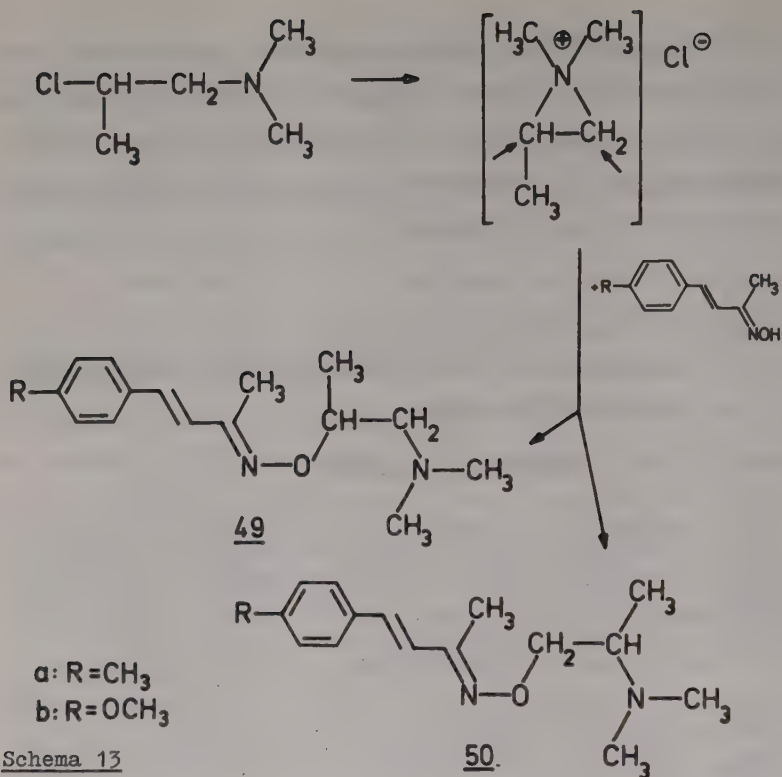
Die Auftrennung des Reaktionsgemisches gelang wieder durch PSC. Es konnte dabei jedoch nur das (E)-Isomer des O-alkylierten Oxims isoliert werden. (Z)-Oximäther war nur in Spuren entstanden. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt wieder Äquivalenz der Vinylprotonen in der (E)-Form.

IX.2. Untersuchung der Reaktionsprodukte der Alkylierung an Styrylmethyloximen

a) mit 1-Dimethylamino-2-chlorpropan

Eine besonders interessante Alkylierung des Benzyliden-aceton-oxims (12) läuft ab bei Verwendung von 2-Chlorpropyl-dimethylamin als β -chloriertem Amin. Aus der als Zwischenstufe gebildeten Aziridinstruktur, die in α -Stellung zum Stickstoff auf zweierlei Weise nucleophil angegriffen werden kann, erklärt sich die Bildung der isomeren Endprodukte 49 und 50 (Schema 14).

Von dieser Verbindungsklasse stellte ich die O-Alkylierungsprodukte des 4-Methyl- und des 4-Methoxy-benzyliden-aceton-oxims dar. Die Synthese geht wieder aus vom entsprechend substituierten Benzaldehyd, der nach Kondensation mit Aceton oximiert wird. In Äthanol werden mit Natrium-äthanolat die Natriumsalze der 4-substituierten Oxime gewonnen, die mit dem β -halogenierten Amin zur Reaktion gebracht werden. Die resultierenden Reaktionsgemische lassen sich mittels PSC trennen. Es konnten aber wieder nur die (E)-isomeren O-Alkylverbindungen 49 und 50 isoliert werden, da die (Z)-Formen auch hier nur in Spuren entstanden.



Schema 13

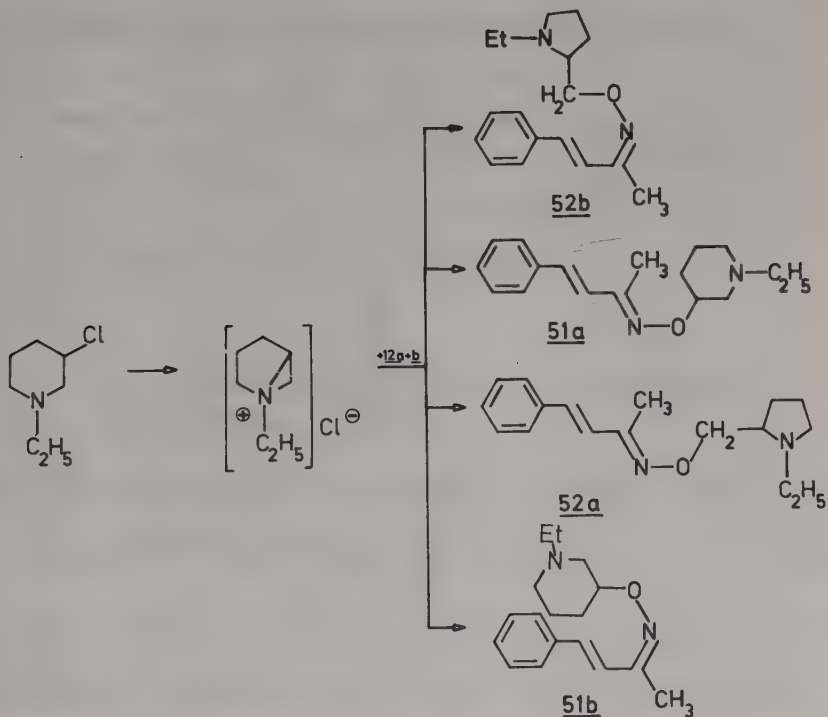
In den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen 49 und 50 treten die Vinylprotonen der (E)-Isomere wieder als Singulets in Resonanz. Die verschiedenen Reaktionsprodukte sind hier an der unterschiedlichen chemischen Verschiebung der Signale für die N-Methylgruppen zu erkennen (siehe prakt. Teil S. 123 ^1H -NMR-Daten).

b) mit 1-Äthyl-3-chlorpiperidin

HAMMER et al. ⁵⁴⁾ fanden, daß 1-Äthyl-3-chlorpiperidin bei Alkylierungen ebenfalls über eine Aziridinstruktur reagiert. Dadurch erhält man einerseits einen Piperidinring,

andererseits einen Pyrrolidinring im Alkylrest des Reaktionsproduktes.

Die Umsetzung dieses β -halogenierten Amins mit Benzylidenaceton-oxim (12) sollte demnach vier Produkte liefern, die in Schema 14 aufgeführt sind.



Schema 14

Die Alkylierung führte ich wie mit den einfachen β -halogenierten Aminen am Benzylidenaceton-oxim-Isomergemisch (12a + b) durch und erhielt ein öliges Rohprodukt. Leider gelang die Auftrennung dieses Reaktionsgemisches durch PSC

nur unvollständig. Es waren zwei deutlich voneinander getrennte Zonen zu erkennen. Die obere enthielt Benzylidenaceton (13) (siehe intermediäre Nitronbildung S.12), die untere praktisch nur 51a und 52a. Die Identifizierung der Eluate dieser Zonen führte ich mittels ^1H -NMR-Spektroskopie durch.

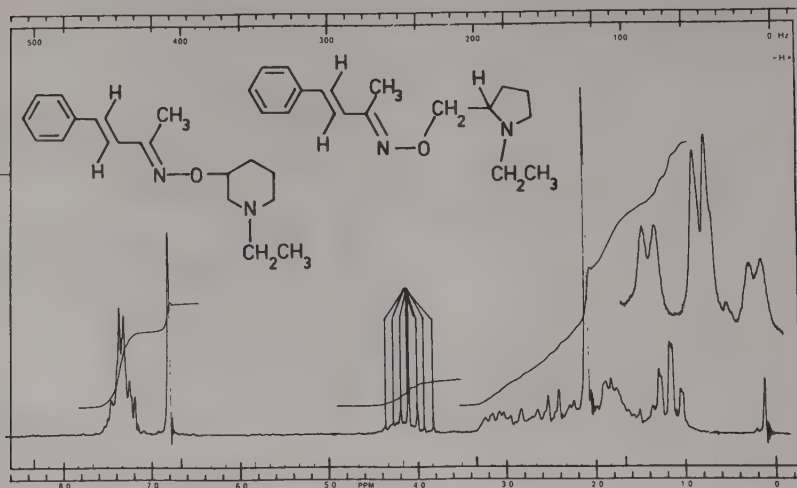


Abb. 15 : ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches von 51a und 52a in CCl_4

Wie aus Abb. 15 hervorgeht, kann man die Existenz sowohl des Piperidiniumproduktes 51a als auch des Pyrrolidiniumproduktes 52a an der Aufspaltung des Methylprotonentriplets bei etwa $\delta = 1$ ppm erkennen. Außerdem erscheint, wie zu erwarten, ein Multiplett für die O-CH_2 -Protonen der Pyrrolidinverbindung 52a bei etwa $\delta = 4$ ppm. Für diese Protonen sind infolge der Geminalkopplung vier Signale zu erwarten, die durch Kopplung mit dem einen Proton an der Anknüpfungsstelle zum Pyrrolidinring noch

aufgespalten werden. Die daraus resultierenden acht Signale sind in Abb. 15 angedeutet. Zusätzlich wird dieses Multiplett von dem des einzelnen Protons von 51a an der Anknüpfungsstelle zum Piperidinring überlagert. Es kommen also an dieser Stelle drei Protonen zur Resonanz. Aus der Intensität dieses Multipletts und der Aufspaltung des Triplets der Methylprotonen bei 1 ppm errechnet sich ein prozentuales Verhältnis der Verbindung 51 zu Verbindung 52 von etwa 60 : 40. Daß nahezu ausschließlich (E)-Isomere der Verbindungen 51 und 52 entstanden sind, sieht man aus dem Singulett für die Vinylprotonen und dessen Intensität.

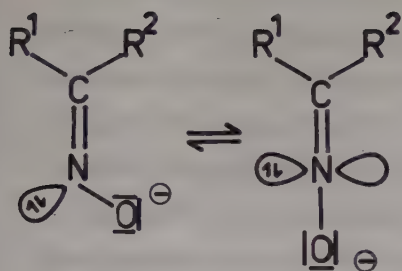
X. NMR-spektroskopische Untersuchung des Styrylmethyl-oxim-Anions

Bei den meisten von mir durchgeführten Oximalkylierungen wurde zunächst das Alkalisalz des Benzyldenaceton-oxims gebildet, das dann mit den halogenierten Alkylverbindungen zur Reaktion gebracht wurde. Ich konnte bei nahezu allen Umsetzungen Stereospezifität beobachten, wenn das (E)-Oxim als Ausgangsprodukt verwendet wurde (z.B. Tab.I S.11). Setzte ich das (Z)-Oxim ein, so bildete sich neben (Z)- auch ein geringer Anteil (E)-Oximäther. Um diese Problematik näher zu ergründen, versuchte ich, Kenntnis über die Isomerisierungstendenz und somit die Stabilität des Oximanions zu erhalten.

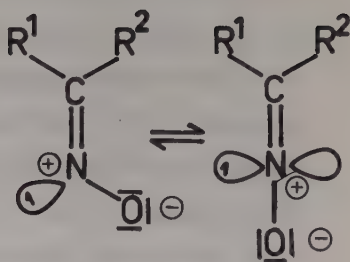
In der Literatur sind lediglich einige kurze Hinweise auf das Isomerenverhältnis von Oximanionen zu finden, da sich

fast alle Autoren nur am Rande mit diesem Problem befassen. So schrieb MEISENHEIMER ⁵⁵⁾ schon 1926, daß sich β -Acetophenon-oxim durch Kochen mit Natronlauge zum α -Isomer umlagert, der umgekehrte Fall aber nicht zu beobachten sei. - Die β -Form entspricht nach der heute üblichen Nomenklatur dem (Z)-, die α -Form dem (E)-Isomer ²⁾. - GINSBURG und WILSON ⁵⁶⁾ stellten bei Pyridinaldoximen schnelle syn-anti-Isomerisierung auf Zusatz von Alkali fest, SCOTT und MCCONAILL ⁵⁷⁾ konnten diese Beobachtung bestätigen, ebenso RYDON et al. ⁵⁸⁾.

GRUBBS et al. ^{40,41,52,59,60)} untersuchten die Isomerisierungstendenz von Oximanionen und -radikalen. Sie fanden bei Benzophenonoximen, daß nur die O-Alkylderivate größere Konfigurationsstabilität aufweisen als die Anionen. Des weiteren erkannten die Autoren, daß Oximradikale um 5-6 Zehnerpotenzen schneller isomerisieren als die entsprechenden Anionen. Die Erklärung für das zuletzt genannte Phänomen sehen sie darin, daß bei der in beiden Fällen vorausgesetzten Isomerisierung durch Inversion im Falle des Radikals die Hybridisierung eines Elektrons von sp^2 nach p mit geringerem Energieaufwand möglich ist als die zweier Elektronen beim Anion.

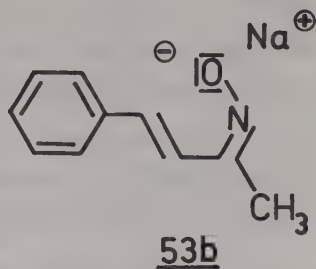
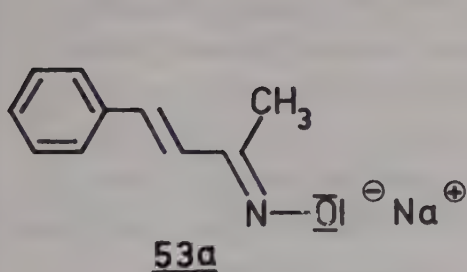


Schema 15 Anion



Radikal

Um diese Verhältnisse an meinen zum Acetophenon-oxim vinyl-
logenen Verbindungen zu studieren, ließ ich zunächst das Benz-
ylidenacetone-oxim-Isomerengemisch mit Natriumäthanolat in
Äthanol reagieren und erhielt nach dem Entfernen des Lösungs-
mittels ein farbloses, kristallines Salz, das ein Gemisch
aus 53a + b sein sollte.



Die Unterscheidung von 53a und 53b müßte wie bei den
(E)- und (Z)-Oximen ¹H-NMR-spektroskopisch durch Beobachtung
der Vinylprotonensignale erfolgen können. Ich löste das Oximat

in DMSO- d_6 bis zur Sättigung, da sich DMSO als eines der wenigen guten Lösungsmittel für dieses Salz erwies. Das mit Natriumäthanolat gewonnene Oximat zeigte dabei für die Vinylprotonen wider Erwarten nur ein AB-System. Während der Aufnahme des Spektrums bemerkte ich, daß sich der Abstand der beiden Dubletts kontinuierlich verringerte und nach etwa zwei Minuten ein Singulett resultierte. Da im Spektrum auch noch Äthanol zu sehen war, führte ich diese Beobachtung auf eine Reaktion des Anions mit dem Alkohol zurück. Ich suchte daher nach einer Methode, das Oximanion zu bilden, ohne daß Nebenprodukte stören konnten. Hier bot sich die Reaktion mit Natriumhydrid in trockenem Diäthyläther an, denn einerseits blieb nicht umgesetztes Oxim im Äther gelöst, während das Natriumsalz kristallin ausfiel, andererseits entstand als einziges Nebenprodukt Wasserstoff, der gasförmig aus dem Reaktionsgemisch entwich. Ich führte diese Salzbildung mit Natriumhydrid im Unterschuß und unter trockenem Stickstoff durch. Das so hergestellte Benzylidenaceton-oxinat wurde in DMSO- d_6 gelöst und nach Zusatz von etwas Tetramethylsilan (TMS) in Tetrachlorkohlenstoff 1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Wiederum konnte ich zunächst ein AB-Quartett für die Vinylprotonen beobachten, das diesmal sogar schneller in ein Singulett überging. Wie ich auch in späteren Versuchen feststellte, mußte die Zugabe des Tetrachlorkohlenstoffs zur DMSO-Lösung der Substanz offenbar die Ursache für die Signaländerung sein. Aus diesem Grund wurde die Lösung des Natriumsalzes in DMSO allein vermessen, und tatsächlich blieb das AB-Spektrum bestehen.

Ich wollte nun herausfinden, worauf die Umwandlung des AB-Systems in das Singulett beruht. Da jedoch das linke Dublett der Vinylprotonen sich teilweise mit den Phenylprotonen überlagert, war bei diesem Oximat die Beobachtung erschwert. Daher synthetisierte ich das im Phenylring perdeuterierte Benzylidenaceton-oxim⁶¹⁾. Für die weiteren Untersuchungen wurde das Natriumsalz - wieder mit Natriumhydrid in Diäthyläther unter Stickstoff-Atmosphäre gewonnen - verwendet. Dabei zeigte sich, daß sowohl das Salz des Isomerengemisches als auch das der (E)- bzw. (Z)-Form in reiner DMSO-Lösung identische Spektren ergaben (Abb.16).

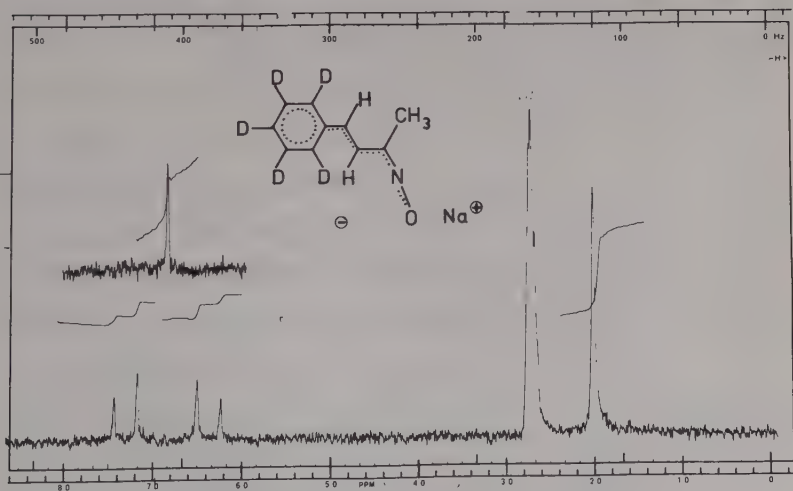


Abb. 16 : ¹H-NMR-Spektrum des Na-Pentadeutero-benzylidenaceton-oximates in DMSO-d₆ vor und nach CCl₄-Zusatz

Durch Zugabe von Tetrachlorkohlenstoff für die Spektroskopie (Uvasol "Merck") bzw. Chloroform zu dieser Lösung konnte ich ein Zusammenfallen des AB-Systems erreichen, wobei sich die gelbe Lösung braun verfärbte. Mit Säuren, beispielsweise mit Trifluoressigsäure, entstand ebenfalls das Vinylsingulett, hier aber hellte sich die Lösung des Natriumsalzes in DMSO auf, ebenso wie beim Zusatz von Methylenchlorid. Während bei der Reaktion mit Trifluoressigsäure die (E)-Form des Oxims nachweislich gebildet wurde (^1H -NMR-Spektrum: $\delta = 11,0$ ppm breites Signal für OH, $\delta = 6,85$ ppm Singulett für Vinylprot.), deutete bei der Reaktion mit Tetrachlorkohlenstoff lediglich das Singulett der Vinylprotonen darauf hin. Für das OH-Proton konnte dagegen kein Signal gefunden werden.

Auch längeres Erwärmen der Lösung des Salzes in DMSO oder Hexamethylphosphorsäure-triamid (HMPT) führte zur Äquivalenz der Vinylprotonen, ebenso wie einmonatiges Stehenlassen der Lösung in DMSO. Trotz all dieser Beobachtungen war es mir nicht möglich, im Hinblick auf den Einfluß des Tetrachlorkohlenstoffs eine endgültige Aussage zu machen. Ich hoffte daher, weitere Aufschlüsse aus ^{13}C -NMR-spektroskopischen Untersuchungen der beiden isomeren Oxime (12a + b) und des Natriumsalzes vor und nach CCl_4 -Zusatz zu erhalten.

Wie im ^1H -NMR- ist auch im ^{13}C -NMR-Spektrum ein anscheinend einheitliches Oximat zu erkennen. Das Signal der Methylgruppe erscheint bei dem (E)-Oxim und dem Oximat mit und ohne CCl_4 -Zusatz bei $\delta = 9,4$ ppm, im (Z)-Oxim bei $\delta = 16,7$ ppm.

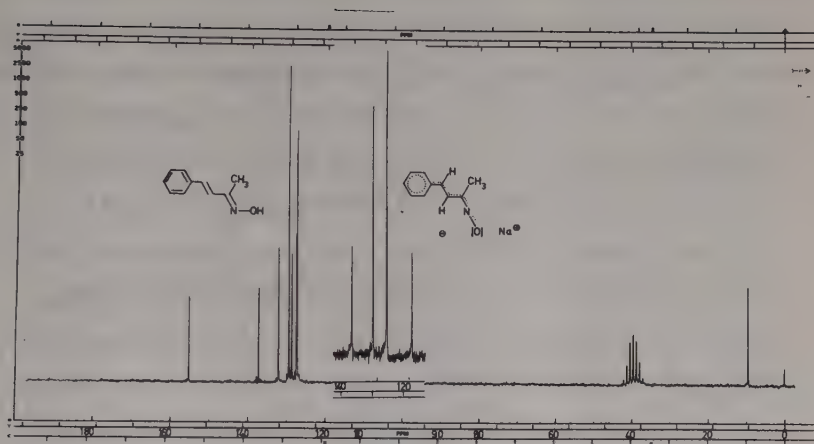


Abb. 17 : ^{13}C -NMR-Spektrum des (E)-Benzylidenacetone-oxims in DMSO und Ausschnitt der tertiären Kohlenstoffatom-Signale des Na-Salzes in DMSO

Nahezu identisch ist die Lage des Oximkohlenstoffsignals im (E)-Oxim ($\delta = 154,3$ ppm) und im Oximat nach CCl_4 -Zusatz ($\delta = 154,1$ ppm), während das des Oximats ohne CCl_4 -Zusatz bei höherem Feld liegt ($\delta = 151,8$ ppm) und das des (Z)-Oxims noch etwas stärker hochfeldverschoben ist ($\delta = 150,7$ ppm). Einen geringen Unterschied nur kann man bei den Resonanzen des quartären Kohlenstoffatoms im Phenylring an der Anknüpfungsstelle zur Vinylgruppe in den vier verschiedenen Spektren beobachten. Praktisch identisch sind diese wieder im (E)-Oxim ($\delta = 136,4$ ppm) und dem Oximat mit CCl_4 -Zusatz ($\delta = 136,4$ ppm), etwas zu höherem Feld verschoben sind sie im (Z)-Oxim ($\delta = 136,2$ ppm) und zu tieferem Feld im Oximat ohne CCl_4 -Zusatz ($\delta = 140,2$ ppm).

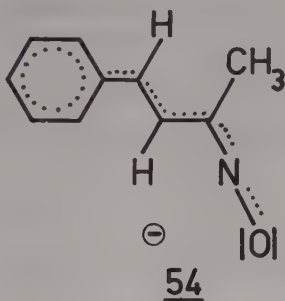
Die genaue Zuordnung der Signale der tertiären, also der restlichen Phenyl- und Vinylkohlenstoffe, bereitet Schwierigkeiten, da sie sich - wie die zugehörigen Protonen im ^1H -NMR-Spektrum - teilweise überlagern. Durch Aufnahme des ^{13}C -NMR-Spektrums der im Phenylring perdeuterierten Verbindung gelang aber auch die Zuordnung dieser Signale.

In den Spektren der nichtdeuterierten Verbindungen ist zu erkennen, daß sich die Signale der Phenylkohlenstoffe in der Lage weitgehend gleichen, die der Vinylkohlenstoffe jedoch nur bei dem (E)-Oxim mit dem Oximat nach CCl_4 -Zusatz praktisch übereinstimmen. Im (Z)-Oxim und dem Oximat ohne CCl_4 -Zusatz weisen die Vinylkohlenstoffsignale einen größeren Abstand zueinander auf (Abb. 17) als im (E)-Oxim. Aus dem Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren schließe ich, daß nach CCl_4 -Zusatz zur Oximatlösung in $\text{DMSO}-d_6$ das (E)-Oxim vorliegt. Dieses sollte am Sauerstoff deuteriert sein, womit das Ausbleiben eines OH-Signals im ^1H -NMR-Spektrum zu erklären wäre.

Diese Befunde deuten an, daß das Zusammenwirken von Tetrachlorkohlenstoff und DMSO offenbar für diese Umwandlung des Oximats in das (E)-Oxim verantwortlich ist. Zur Deutung des mechanistischen Ablaufs dieses interessanten Problems sind weitere ausgedehnte Untersuchungen notwendig.

Nach Aussagen der ^1H - und der ^{13}C -NMR-Spektroskopie entsteht also mit Natriumhydrid ein Oximat, dessen Signale einen gemittelten Wert zwischen der (E)- und der (Z)-Form des Anions darstellen könnten. Es würde dann eine schnelle

gegenseitige Umlagerung der Isomere, möglicherweise über 54, ablaufen. Die genaue Verfolgung dieses Vorgangs gelingt mit der NMR-Spektroskopie aber nicht, da sie für diesen Fall eine zu langsame Meßmethode ist.



Protonierung oder Alkylierung des Oximats 54 sollten schließlich zum thermodynamisch stabileren (E)-Isomer des Reaktionsproduktes führen.

Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, daß im Gegensatz zu Literaturangaben über andere Oxime die Alkylierung von Benzylidenacetoxim und seinen im Phenylring substituierten Derivaten mit den unterschiedlichsten Alkylierungsmitteln zu O-Alkyloximen führt. Dies gilt u.a. für die Anwendung von verschiedenen Methylierungs- und Benzylierungsmitteln, α - und β -halogenierten Äthern und Thioäthern und α - und β -halogenierten Aminen. N-Alkyloxime (Nitronen) waren in keinem Fall zu beobachten. Ihre Entstehung ist jedoch nicht völlig auszuschließen, da sie beim Aufarbeiten zu Ketonen zerfallen können. Ketonbildung konnte aber bei den meisten Alkylierungsreaktionen festgestellt werden.

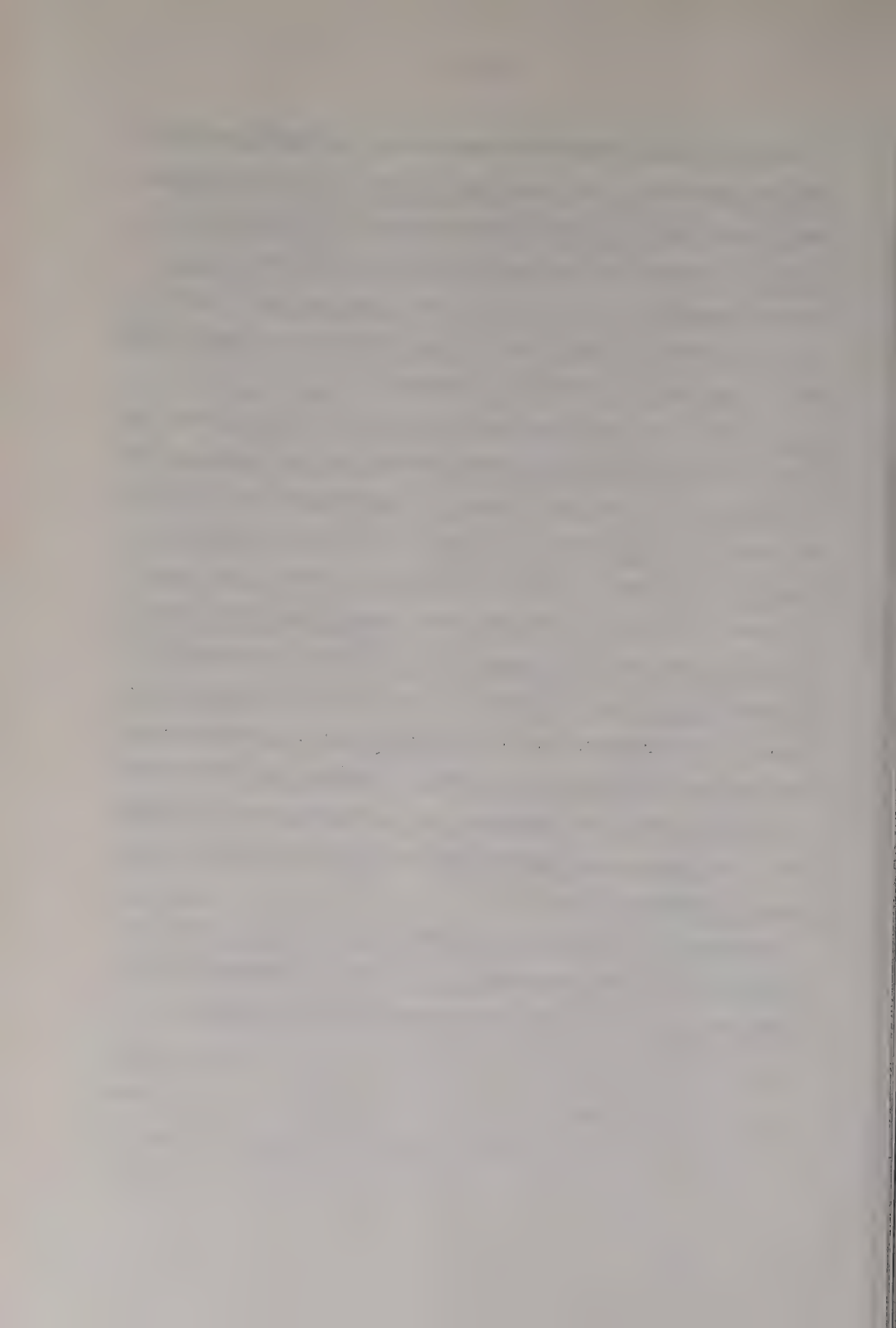
Des weiteren ist zu sehen, daß sowohl in den bisher nicht untersuchten Oxim-Isomergemischen als auch besonders bei den O-Alkylierungsprodukten die (E)-Form gegenüber der (Z)-Form stark überwiegt und damit das energiegünstigere Isomer darstellt. Das Isomerenverhältnis wird noch stärker zugunsten des (E)-Isomers verschoben durch sterisch anspruchsvolle Reste am Oximsauerstoff (siehe Benzylierung S.39).

In völlig aprotischem Medium ist bei der Alkylierung des Natriumsalzes sogar nur (E)-Isomer zu finden. Die letzte Feststellung läßt sich durch die Untersuchungsergebnisse am Benzylidenacetoximat erklären. Hier brachte die ^{13}C -NMR-Spektroskopie den sichersten Hinweis darauf, daß das Anion nur zum (E)-Isomer des Oxims reagiert und kein (Z)-Oxim gebildet wird.

Als Differenzierungsmöglichkeit für die (E)- und (Z)-Benzylidenaceton-oxime kann einerseits die DC, zum anderen die ^1H -NMR-Spektroskopie dienen. In der DC unterscheiden sich die Isomere der von mir synthetisierten Benzylidenaceton-oxime und ihrer Derivate mehr oder weniger stark in ihren R_f -Werten. Diese sind in den (E)-Isomeren immer größer als in den entsprechenden (Z)-Formen.

In der ^1H -NMR-Spektroskopie kommen die Vinylprotonen des (E)- und des (Z)-Isomers normalerweise bei unterschiedlichem Feld und als verschieden aufgespaltene Signale zur Resonanz. So weist die (E)-Form magnetische Äquivalenz der Vinylprotonen auf, in der (Z)-Form sind diese Protonen aber immer an zwei Dubletts zu erkennen. Die magnetische Äquivalenz der Vinylprotonen des (E)-Isomers ist allerdings aufzuheben durch 2-Substitution des Phenylrings, Ersatz des Aromaten durch einen Heteroaromaten und Aminoalkylierung am Oximsauerstoff oder an der Methylgruppe und anschließende Quaternisierung des Stickstoffs. Die Produkte der Umsetzung des Oximanions mit α -halogenierten Aminen stellen m.W. die ersten Oximsauerstoffmannichbasen dar.

Besonders die Untersuchung der 2-Substitution am Phenylring führte zu der Erkenntnis, daß der α -ständige Vinylwasserstoff stärker entschirmt ist als der β -ständige.



Experimenteller Teil



Allgemeine Bemerkungen:

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit den Kernresonanzspektrometern T-60 und A-60 A der Firma VARIAN gemessen. Wenn nicht anders vermerkt, betrug die Meßtemperatur 40°C und diente TMS als innerer Standard. Für die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurde das Spektrometer VARIAN XL-100 verwendet.

Die Abkürzungen bei den angegebenen chemischen Verschiebungen haben folgende Bedeutungen:

S = Singulett D = Dublett T = Triplett Q = Quadruplett
und M = Multiplett, J = Kopplungskonstante, Hz = Hertz.

Alle angegebenen Werte verstehen sich in ppm der δ -Skala!

Für die DC wurden selbstbeschichtete Platten mit Kieselgel GF 254 verwendet bzw. Fertigplatten mit Schichtdicken von je 0.25 mm.

Für die PSC diente Kieselgel 60 PF 254 als Adsorbens auf selbstbeschichteten Platten mit einer Schichtdicke von ca. 2 mm.

Die Elementaranalysen wurden mit dem "185 Carbon-Hydrogen-Analyzer" der Firma HEWLETT-PACKARD am hiesigen Institut durchgeführt.

Die UV-Messungen wurden mit den ZEISS-Spektralphotometern RPQ 20 und PMQ II durchgeführt.

Die Schmelzpunkte ermittelte ich mit dem Linström-Gerät und dem Metallblock nach DAB 7. Sie sind unkorrigiert angegeben.

Benzylidenaceton-oxim (12)

0,01 Mol Benzylidenaceton werden mit 1 g Hydroxylammoniumchlorid und 1 g Bariumkarbonat in 20 ml Äthanol 12 Stunden unter Rückfluß am Sieden gehalten. Danach wird das Äthanol am Rotavapor abdestilliert, der Rückstand in destilliertem Wasser aufgenommen und mit Diäthyläther extrahiert. Nach Trocknen der ätherischen Phase wird der Äther am Rotationsverdampfer entfernt, wobei das farblose, kristalline Oxim zurückbleibt.

O-Methylbenzylidenaceton-oxim (14a + b)

1.) Aus Keton durch Oximierung

Nach der Bariumkarbonatmethode zur Oximierung wie unter Benzylidenaceton-oxim, hier aber Verwendung von O-Methylhydroxylammoniumchlorid anstelle von Hydroxylammoniumchlorid.

2.A) Methylierung mit Diazomethan

0,15 Mol Diazomethan in einer Lösung von Diäthyläther/Methanol (1:1) werden auf 0° abgekühlt und in einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Kalziumchloridrohr unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 0,1 Mol Benzylidenaceton-oxim in Methanol/Diäthyläther (1:1) versetzt. Es wird 12 Stunden unter Eiskühlung weitergerührt und anschließend zur Zerstörung überschüssigen Diazomethans tropfenweise wenig Eisessig zugegeben. Nach Abdampfen des Äthers und des Methanols

am Rotavapor verbleibt ein farbloser, öliges Rückstand, der die beiden Isomere des O-Methyloxims enthält.

Oxim-Isomerengemisch als Ausgangsprodukt:

Einsatz: 1,6 g Ausbeute: 0,6 g = 34 % d.Th.

PSC-Trennung: Einsatz: 0,5 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,24 g (Z)-Isomer: 0,06 g

(E)-Oxim als Ausgangsprodukt:

Ausbeute Rohprodukt wie oben

PSC-Trennung: Einsatz: 0,5 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,25 g (Z)-Isomer: Spuren

2.B) Methylierung mit Dimethylsulfat

1,6 g Benzylidenaceton-oxim werden mit 5 ml 2n NaOH[†] in Methanol/Wasser (1:1) 1 Stunde gerührt, mit Diäthyläther extrahiert und der Äther nach Trocknen über CaCl₂ entfernt. Vom öligen Rückstand wird das überschüssige Dimethylsulfat im Feinvakuum abdestilliert und der Destillationsrückstand für die PSC verwendet.

Oxim-Isomerengemisch als Ausgangsprodukt:

Ausbeute: 1,3 g = 80 % d.Th.

PSC-Trennung: Einsatz: 1 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,48 g (Z)-Isomer: 0,12 g

(E)-Oxim als Ausgangsprodukt:

Ausbeute wie oben

PSC-Trennung: Einsatz: 1 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,55 g (Z)-Isomer: Spuren

[†] und äquimolaren Mengen an Dimethylsulfat

(Z)-Oxim als Ausgangsprodukt:

Ausbeute wie oben

PSC-Trennung: Einsatz: 0,8 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,04 g (Z)-Isomer: 0,11 g

2.C) Methylierung mit Methyljodid

a) Silberoxid als Base

1,6 g Benzylidenaceton-oxim werden mit Methyljodid bis zur vollständigen Lösung versetzt. Diese Lösung wird auf dem Eisbad gekühlt und unter Rühren 1,6 g Silberoxid in kleinen Portionen jede halbe Stunde (über 3 Stunden verteilt) zugegeben. 30 min. nach der letzten Ag_2O -Zugabe wird mit Diäthyläther versetzt und für weitere 30 min. ohne Eiskühlung gerührt. Anschließend wird filtriert, der Rückstand mit Äther nachgewaschen, der Äther von vereinigttem Filtrat und Extrakt abdestilliert und der ölige Rückstand für die PSC verwendet.

b) Natriumhydroxid als Base

Vorschrift wie C)a), nur Verwendung von pulverisiertem NaOH anstelle von Silberoxid.

Ausbeuten und PSC-Ergebnisse sind bei beiden gleich.

Oxim-Isomerengemisch als Ausgangsprodukt:

Ausbeute: 1,44 g = 90 % d.Th.

PSC-Trennung: Einsatz: 1 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,4 g (Z)-Isomer: 0,1 g

(E)-Oxim als Ausgangsprodukt:

Ausbeute wie oben

PSC-Trennung: Einsatz: 0,8 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,42 g (Z)-Isomer: 0,02 g

(Z)-Oxim als Ausgangsprodukt:

PSC-Trennung: Einsatz: 0,5 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: Spuren (Z)-Isomer: 0,27 g

2.D) Methylierung mit Methylbromid

Eine überschüssige Menge an Brommethan wird auf -50° abgekühlt, zu einer ebenso stark gekühlten Lösung von 1,6 g Benzylidenacetoxim und 0,25 g metall. Natrium in 20 ml Äthanol gegeben und 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird das Äthanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Diäthyläther extrahiert. Nach dem Trocknen über CaCl_2 wird der Äther entfernt und der ölige Rückstand für die PSC verwendet.

Oxim-Isomerengemisch als Ausgangsprodukt:

Ausbeute: 0,75 g = 47 % der Theorie

PSC-Trennung: Einsatz: 0,5 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,22 g (Z)-Isomer: 0,05 g

2.E) Methylierung mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat

1,6 g Benzylidenacetoxim werden mit etwa 2 g Trimethyloxonium-tetrafluoroborat in trockenem Methylenchlorid

(über Phosphorpentoxid) unter gereinigtem Stickstoff über Nacht gerührt. Anschließend wird zum Zerstören überschüssigen Oxoniumsalzes destilliertes Wasser zugesetzt, mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und das Methylenchlorid nach Trocknen über CaCl_2 abdestilliert. Der ölige Rückstand gelangt wieder zur PSC.

Oxim-Isomerengemisch als Ausgangsprodukt:

Ausbeute: 0,78 g = 49 % d.Th.

PSC-Trennung: Einsatz: 0,5 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,26 g (Z)-Isomer: 0,03 g

(E)-Oxim als Ausgangsprodukt:

PSC-Trennung: Einsatz: 0,5 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,29 g (Z)-Isomer: 0,01 g

2.F) Methylierung mit magic methyl

1,6 g (0,01 Mol) Benzylidenaceton-oxim werden mit der äquimolaren Menge magic methyl in trockenem Methylenchlorid bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids verbleibende Rückstand wird für die PSC verwendet.

Oxim-Isomerengemisch als Ausgangsprodukt:

Ausbeute: 0,3 g = 18,5 % d.Th.

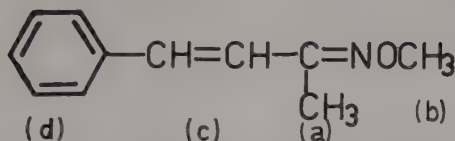
PSC-Trennung: Einsatz: 0,4 g Rohprodukt

Ausbeute: (E)-Isomer: 0,18 g (Z)-Isomer: 0,04 g

Analyse: $C_{11}H_{13}NO$ MG: 175 (von 1.)

Ber.: C 75,40 H 7,48 N 7,99

Gef.: C 75,35 H 7,52 N 8,08



$^1\text{H-NMR}$ -Daten in CCl_4 :

(E)-Isomer: (a) 1,94 S (b) 3,85 S (c) 6,7 S (d) 7,25 M

(Z)-Isomer: (a) 1,98 S (b) 3,82 S (c) 6,7 D u. 7,4 D

(J = 16,5 Hz) (d) 7,25 M

Fließmittel bei der PSC war: Benzol/Essigester (9:1)

$\text{KP}_{0,1}$: 88 - 90° (Isomerengemisch)

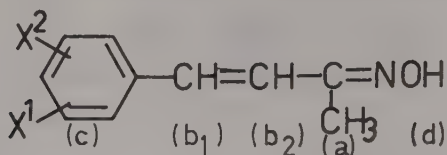
Halogenierte Benzylidenacetoxime

5 g halogensubstituierter Benzaldehyd werden mit 20 g Aceton, 700 ml destilliertem Wasser, 300 ml Äthanol und 10 ml 10%iger Natronlauge 2-3 Stunden bei ca. 40° gerührt. Anschließend wird mit Schwefelsäure angesäuert, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die Methylenchlorid-Phase über CaCl_2 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Feinvakuum destilliert bzw. aus Äthanol umkristallisiert.

Das so erhaltene α,β -ungesättigte Keton wird wie unter Benzylidenacetoxim (S.78) angegeben mit Hydroxylammonium-

chlorid in Äthanol in Gegenwart von Bariumkarbonat oximiert. Schmelzpunkte und UV-Maxima der halogenierten Oxime sind in Tab. II S.19 aufgeführt, die Analysenwerte liegen in den geforderten Grenzen.

$^1\text{H-NMR}$ -Daten in CCl_4



$\text{X}^1 = 2\text{-F}, \text{X}^2 = \text{H} \quad (15a)$

(E)-Form: (a) 2,18 S (b_1) 6,95 D ($J = 17 \text{ Hz}$) (b_2) 7,28 D ($J = 17 \text{ Hz}$) (c) 7,38 M (d) 9,46 S

$\text{X}^1 = 2\text{-Cl} \quad \text{X}^2 = \text{H} \quad (16a)$

(E)-Form: (a) 2,18 S (b_1) 6,9 D ($J = 16,5 \text{ Hz}$) (b_2) 7,46 D ($J = 16,5 \text{ Hz}$) (c) 7,52 M (d) 9,64 S

(Z)-Form: (a) 2,2 S $(b_{1/2}) + (c)$ 7,35 M (d) 9,48 S

$\text{X}^1 = 2\text{-Br} \quad \text{X}^2 = \text{H} \quad (17a)$

(E)-Form: (a) 2,21 S (b_1) 6,78 D ($J = 17 \text{ Hz}$) (b_2) 7,44 D ($J = 17 \text{ Hz}$) (c) 7,5 M (d) 9,6 S

(Z)-Form: (a) 2,17 S $(b_{1/2}) + (c)$ 7,6 M

$$\underline{X^1 = 3-F \quad X^2 = H \quad (15b)}$$

(E)-Form: (a) 2,13 S (b_{1/2}) 6,83 S (c) 7,22 M

(Z)-Form: (a) 2,3 S (b₂) 6,95 D (J = 16 Hz)

(b₁) 7,69 D (J = 16 Hz) (c) 7,2 M

$$\underline{X^1 = 3-Cl \quad X^2 = H \quad (16b)}$$

(E)-Form: (a) 2,1 S (b_{1/2}) 7,05 S (c) 7,55 M (d) 10,3 S

(Z)-Form: (a) 2,16 S (b₂) 6,98 D (J = 17 Hz)

(b₁) 7,76 D (J = 17 Hz) (c) 7,5 M

$$\underline{X^1 = 3-Br \quad X^2 = H \quad (17b)}$$

(E)-Form: (a) 2,17 S (b_{1/2}) 6,95 S (c) 7,42 M (d) 9,15 S

(Z)-Form: (a) 2,1 S (b₂) 7,1 D (J = 17 Hz) (b₁) 7,83 D

(J = 17 Hz) (c) 7,62 M (d) 10,25 S

$$\underline{X^1 = 4-F \quad X^2 = H \quad (15c)}$$

(E)-Form: (a) 2,17 S (b_{1/2}) 6,95 S (c) 7,34 M (d) 9,8 S

(Z)-Form: (a) 2,13 S (b₂) 6,83 D (J = 16 Hz) (b₁) 7,34 D

(J = 16 Hz) (c) 7,26 M

$$\underline{X^1 = 4-Cl \quad X^2 = H \quad (16c)}$$

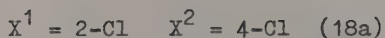
(E)-Form: (a) 2,15 S (b_{1/2}) 6,85 S (c) 7,36 M

$$\underline{X^1 = 4-Br \quad X^2 = H \quad (17c)}$$

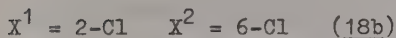
(E)-Form: (a) 2,17 S (b_{1/2}) 6,96 S (c) 7,52 M (d) 9,52 S

(Z)-Form: (a) 2,08 S (b₂) 7,1 D (J = 17 Hz) (b₁) 7,83 D

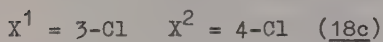
(J = 17 Hz) (c) 7,67 M



(E)-Form: (a) 2,12 S (b₁) 6,94 D (J = 17,5 Hz) (b₂) 7,36 D
(J = 17,5 Hz) (c) 7,78 M (d) 10,55 S

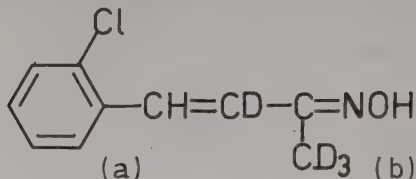


(E)-Form: (a) 2,22 S (b_{1/2}) 7,06 S (c) 7,36 M (d) 9,37 S



(E)-Form: (a) 2,2 S (b_{1/2}) 7,07 S (c) 7,75 M (d) 10,48 S

2-Chlor- α -D-styryl-D₃-methylketoxim (23)

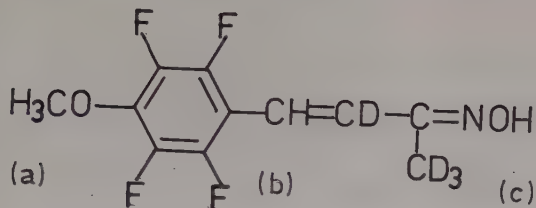


2,5 ml Benzaldehyd werden mit 5 ml d₆-Aceton versetzt und unter Rühren mit 0,5 ml 10%iger NaOD in D₂O. Nach 4stündigem Rühren wird mit 20%iger Schwefelsäure neutralisiert, Wasser zugegeben und mit Äther extrahiert. Der nach Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wird auf dem üblichen Weg in Gegenwart von Bariumkarbonat in Äthanol oximiert.

¹H-NMR-Daten in CCl₄:

(a) 7,3 M (b) 9,33 S

4-Methoxy-tetrafluor- α -D-styryl-D₃-methyloxim (24)



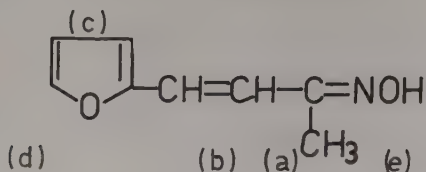
2,5 g Pentafluorbenzaldehyd und 5 ml d₆-Aceton werden unter Rühren mit 5 ml 10%iger NaOD in D₂O und mit 5 ml CH₃OD versetzt. Nach 3stündigem Rühren wird mit 20%iger Schwefelsäure neutralisiert, mit Wasser versetzt und mit Diäthyläther ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Äthers verbleibt ein kristalliner Rückstand, der wie oben oximiert wird.

Bei der Kondensation findet ein F-OCH₃-Austausch zwischen dem Pentafluorphenylrest und dem d-Methanol statt, so daß man das 4-Methoxy-tetrafluor- α -D-styryl-D₃-methyloxim erhält.

¹H-NMR-Daten in CDCl₃:

(a) 4,13 M (b) 6,8 M (6,68 M in CCl₄) (c) 8,28 S

4-(2'-Furyl)-buten-2-on-oxim (25)



Kondensation zum α,β -ungesättigten Keton wie unter halogenierten Oximen (S.83), Oximierung wie üblich nach der BaCO_3 -Methode.

Reaktionsprodukt: Isomerengemisch, Trennung durch PSC, Fließmittel: Benzol/Essigester (9:1), obere Zone (E)-Isomer, untere Zone (Z)-Isomer (sehr wenig).

$^1\text{H-NMR}$ -Daten in CDCl_3 :

(Z)-Isomer: (a) 2,06 S (b) 6,58 D u. 7,4 D ($J = 17 \text{ Hz}$)

(c) 6,33 M (d) 7,36 M (e) 9,93 S

(E)-Isomer: (a) 2,06 S (b) 6,5 D u. 6,8 D ($J = 17 \text{ Hz}$)

(c) 6,3 M (d) 7,3 M (e) 10,06 S

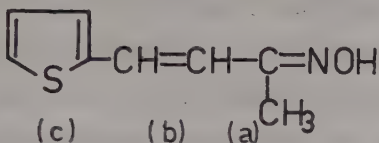
MP des (E)-Oxims: $84 - 86^\circ$

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ MG: 151

Ber.: C 63,57 H 6,00 N 9,27

Gef.: C 63,41 H 5,97 N 9,27

4-(2'-Thienyl)-buten-2-on-oxim (26)



Darstellung des α, β -ungesättigten Ketons wie unter halogenierten Benzylidenaceton-oximen, aber anstelle des Rührens bei erhöhter Temperatur 2 Tage bei Raumtemperatur schütteln.

Oximierung wie oben.

Reaktionsprodukt: Isomerengemisch, durch PSC in (E)-Isomer (obere Zone) und (Z)-Isomer (untere Zone) zu trennen, sehr wenig von der (Z)-Form entstanden.

$^1\text{H-NMR}$ -Daten in CCl_4 :

(Z)-Isomer: (a) 2,06 S (b) 6,88 D u. 7,3 D ($J = 17 \text{ Hz}$)
 (c) 7,02 M

(E)-Isomer: (a) 2,1 S (b) 6,62 D u. 7,0 D ($J = 17 \text{ Hz}$)
 (c) 7,04 M

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_9\text{NOS}$ MG: 167

Ber.: C 57,46 H 5,42 N 8,38 S 19,17

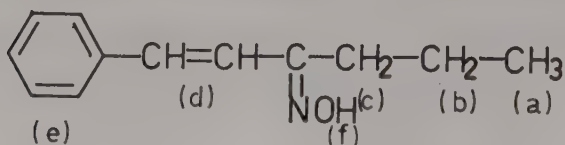
Gef.: C 57,57 H 5,28 N 8,38 S 18,82

MP des (E)-Oxims: $112-114^\circ$

MP des (Z)-Oxims: $122-124^\circ$

Styryl-n-propyloxim (27a und b)

0,15 Mol Methyl-äthylketon werden mit 10 g Benzaldehyd in 300 g 0,5%iger Kalilauge 3 Tage bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird mit Schwefelsäure angesäuert und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über CaCl_2 wird das Methylenchlorid abdestilliert und der Rückstand nach der Bariumkarbonatmethode oximiert. Trennung des entstandenen Isomerengemisches durch PSC unter den üblichen Bedingungen.



^1H -NMR-Daten in CCl_4 :

(E)-Isomer: (a) 1,0 M (b) 1,62 M (c) 2,62 M (d) 6,77 S
 (e) 7,3 M (f) 9,98 S

(Z)-Isomer: (a) 1,0 M (b) 1,62 M (c) 2,47 M (d) 6,8 D
 u. 7,43 D ($J = 18 \text{ Hz}$) (e) 7,35 M (f) 9,47 S

Schmelzpunkte:

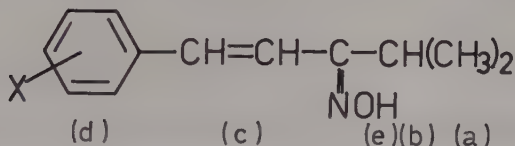
(E)-Isomer: $81 - 83^\circ$ (Z)-Isomer: $108 - 110^\circ$

Halogenierte Styryl-i-propyloxime

Darstellung wie unter Styryl-n-propyloxim. In jedem Fall entsteht nur (Z)-Isomer, das sich aus Äthanol umkristalli-

sieren läßt. Zur Aldolkondensation wurden jeweils 8,6 g Methyl-i-propylketon eingesetzt.

Die ^1H -NMR-Spektren wurden alle in CCl_4 als Lösungsmittel aufgenommen.



X = 2-F (28a)

Ausbeute Keton: 8,3 g = 43 % d.Th.

Kp₁₇ 144 - 148°

Oxim: Ansatz: 3,8 g Ausbeute: 0,8 g = 20 % d.Th.

Mp 108 - 110°

Analyse: C₁₂H₁₄FNO MG: 209

Ber.: C 69,54 H 6,81 N 6,75

Gef.: C 69,34 H 6,84 N 6,87

^1H -NMR: (a) 1,32 D (J = 7 Hz) (b) 3,0 M (c) + (d) 7,26 M
(e) 10,3 S

X = 3-F (28b)

Ausbeute Keton: 4,0 g = 21 % d.Th.

Kp₂₁ 157 - 158°

Oxim: Ansatz 4,0 g Keton, Ausbeute: 1,8 g = 42 % d.Th.

Mp 115 - 116°

Analyse: $C_{12}H_{14}FNO$ MG: 209

Ber.: C 69,55 H 6,81 N 6,75

Gef.: C 69,38 H 6,84 N 6,96

1H -NMR: (a) 1,26 D ($J = 7$ Hz) (b) 2,93 M (c) 6,28 D
u. 7,38 D ($J = 17$ Hz) (d) 7,03 M (e) 6,93 S

X = 4-F (28c)

Daten siehe Dissertation von U. Pindur S. 151

X = 2-Cl (29a)

Ausbeute Keton: 8,1 g = 39 % d.Th.

Kp₁₇ 163 - 167°

Oxim: Ansatz 4,2 g Keton, Ausbeute 2,0 g = 44 % d.Th.

Mp 103 - 104°

Analyse: $C_{12}H_{14}ClNO$ MG: 225

Ber.: C 64,43 H 6,30 N 6,26

Gef.: C 64,29 H 6,34 N 6,34

1H -NMR: (a) 1,3 D ($J = 7$ Hz) (b) 3,07 M (c) + (d) 7,38 M
(e) 10,04 S

X = 3-Cl (29b)

Ausbeute Keton: 3,5 g = 17 % d.Th.

Kp₁₇ 173 - 175°

Oxim: Ansatz 3,2 g Keton, Ausbeute 0,5 g = 15 % d.Th.

Mp 100 - 101°

Analyse: $C_{12}H_{14}ClNO$ MG: 225

Ber.: C 64,43 H 6,31 N 6,26

Gef.: C 64,32 H 6,25 N 6,27

1H -NMR: (a) 1,3 D ($J = 7$ Hz) (b) 3,06 M (c) + (d) 7,38 M
(e) 10,04 S

X = 4-Cl (29c)

Daten siehe Dissertation von H.J. Reinhold S. 159

X = 2-Br (30a)

Ausbeute Keton: 7,4 g = 29 % d.Th.

Kp₁₁ 175 - 178°

Oxim: Ansatz 7,0 g Keton, Ausbeute 3,0 g = 41 % d.Th.

Mp 113 - 114°

Analyse: $C_{12}H_{14}BrNO$ MG: 270

Ber.: C 53,74 H 5,26 N 5,22

Gef.: C 53,59 H 5,27 N 5,30

1H -NMR: (a) 1,32 D ($J = 7$ Hz) (b) 3,03 M (c) + (d) 7,37 M
(e) 10,2 S

X = 3-Br (30b)

Ausbeute Keton: 5,0 g = 20 % d.Th.

Kp₁₇ 183 - 185°

Oxim: Ansatz 4,5 g Keton, Ausbeute 1,4 g = 29 % d.Th.

Mp 104 - 106°

Analyse: $C_{12}H_{14}BrNO$ MG: 270
Ber.: C 53,74 H 5,26 N 5,22
Gef.: C 53,78 H 5,33 N 5,23
 1H -NMR: (a) 1,28 D ($J = 7$ Hz) (b) 2,94 M (c) 6,82 D
u. 7,46 D ($J = 17$ Hz) (d) 7,33 M (e) 10,2 S

X = 4-Br (30c)

Ausbeute Keton: 9,1 g = 36 % d.Th.

Kp₁₅ 180 - 185°

Oxim: Mp 129 - 131°

Analyse: $C_{12}H_{14}BrNO$ MG: 270

Ber.: C 53,75 H 5,26 N 5,22

Gef.: C 53,65 H 5,28 N 5,24

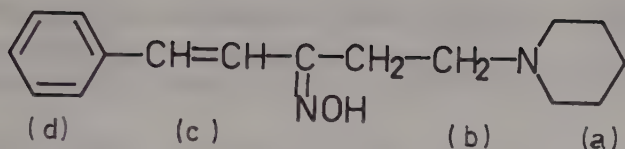
1H -NMR-Daten in CCl_4 :

(a) 1,27 D ($J = 7$ Hz) (b) 2,97 M (c) 6,8 D u. ,34 D
($J = 17$ Hz) (d) 7,29 M

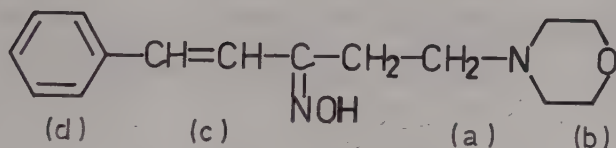
Mannichbasen des Styrylmethyloxims (31a und 31b)

Darstellung und Daten siehe B. Unterhalt, Arch.Pharm. 300,
43 (1967).

1H -NMR-Daten der (E)-Isomere in $CDCl_3$:



(a) 1,55 M (b) 2,7 M (c) 6,9 S (d) 7,4 M

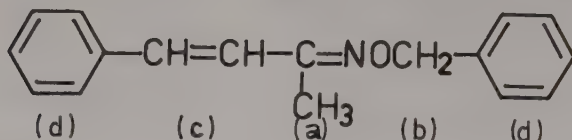


(a) 2,7 M (b) 3,73 M (c) 6,85 S (d) 7,3 M

O-Benzyl-benzylidenacetone-oxim (32)

1. Kondensation von Benzylidenacetone mit O-Benzyl-hydroxylammoniumchlorid analog der üblichen Oximierung in Äthanol in Gegenwart von Bariumkarbonat.
2. Benzylidenacetone-oxim in Äthanol mit Natrium versetzen, so daß sich das Natriumoximat bildet. Dieses wird in a) Benzylbromid und b) Benzylchlorid gelöst und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Im Feinvakuum wird anschließend das Benzylhalogenid abdestilliert und der Rückstand durch PSC getrennt. Im Rohprodukt sind beide Isomere enthalten. Es ist von öliger Konsistenz und hat

einen $Kp_{0,1}$ 190 - 200°. Nur das (E)-Isomer ließ sich rein gewinnen, das (Z)-Isomer enthielt nach der PSC immer noch (E)-Form. Ber. C 81,24 H 6,81 N 5,57
 Gef. C 81,25 H 6,79 N wegen Flüchtigkeit nicht bestimmbar.
¹H-NMR-Daten in CCl₄:



(E)-Isomer: (a) 2,02 S (b) 5,1 S (c) 6,7 S (d) 7,22 M
 (Z)-Isomer: (a) 2,2 S (b) 5,05 S (c) 6,7 D u. 7,7 D
 (J = 16 Hz)

3. Nach GRUBBS et al. zur Nitrondarstellung

Man läßt 0,49 g Kalium in 23 ml abs. Äthanol reagieren, setzt 0,0125 Mol Oxim und 0,0125 Mol (2,14 g) Benzylchlorid zu und rührt die Mischung 48 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird unter trockenem Stickstoff eingeeengt, durch Extraktion mit CHCl₃ von dem entstandenen KBr befreit und das Rohprodukt säulenchromatografisch getrennt (Trägermaterial: Kieselgel für die Säulenchromatografie). Die unterschiedlichen Reaktionsprodukte sollen mit verschiedenen Lösungsmittelgemischen eluiert werden.

Das Eluat mit Hexan enthaltendem 50-75%igem Methylenchlorid soll O-Benzyl-oxim enthalten, das mit 10-25%igem Äther in Methylenchlorid Oxim und das mit 50%igem Äther in Methylenchlorid, reinem Äther oder 2%igem Methanol in Äther Nitron.

Durch SC-Trennung waren die Bestandteile des Rohproduktes nicht rein zu gewinnen. Durch PSC aber konnte ich feststellen, daß sich nur Oxim und O-Benzyl-oxim gebildet hatten, wie im Hauptteil S.38 bereits berichtet.

4. Nach COPE und HAVEN zur Nitrondarstellung

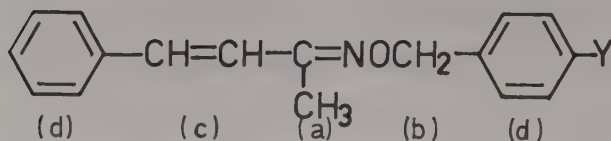
1,96 g Kalium werden in 50 ml Äthanol gelöst, mit 0,05 Mol Oxim versetzt und erwärmt. Anschließend wird die Lösung auf dem Eisbad auf 10° abgekühlt, 10,9 g Benzyljodid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird das entstandene KJ abfiltriert, mit wenig abs. Äthanol gewaschen und das Filtrat am Rotavapor eingeeengt. Der Rückstand wird dann in kaltes Wasser eingegossen, wobei sich ein Öl abscheiden soll, das bei 5° über Nacht auskristallisieren soll. Die wäßrige Phase soll noch mehrmals mit Petroläther ausgeschüttelt werden und nach Abdampfen des Petroläthers soll ein kristalliner Rückstand verbleiben.

Es setzte sich bei Anwendung dieser Vorschrift auf Benzyliden-aceton-oxim kein Öl ab und Extraktion der wäßrigen Phase ergab wieder nur Anwesenheit von Oxim, Keton und O-Benzyl-oxim.

Benzylierung mit 4-substituierten Benzylbromiden

In Äthanol wird in Gegenwart von Natriumäthanolat das Benzylidenaceton-oxim-Na-Salz hergestellt und mit einer äquimolaren Menge 4-substituiertem Benzylbromid über Nacht bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Der nach Einengen

der Lösung verbleibende Rückstand wird durch PSC getrennt (Benzol/Essigester (95:5) als Fließmittel). Es waren in jedem Fall nur die reinen (E)-Isomere zu isolieren, während die (Z)-Isomere immer noch (E)-Form enthielten.



O-(4-Nitrobenzyl)-benzylidenacetoxim (33)

Ansatz: 1,6 g Benzylidenacetoxim

Ausbeute: 1,5 g = 51 % d.Th. (Rohprodukt)

Ausbeute (E)-Isomer nach PSC: 0,9 g = 30,4 % d.Th.

Analyse: $C_{17}H_{16}N_2O_3$ MG: 296

Ber.: C 68,90 H 5,44 N 9,45

Gef.: C 68,56 H 5,40 N 9,44

1H -NMR: (a) 2,08 S (b) 5,19 S (c) 6,73 S
(d) 7,35 M (e) 8,15 M

Mp 104 - 105°

O-(4-Cyanobenzyl)-benzylidenacetoxim (34)

Ansatz: 1,6 g Benzylidenacetoxim

Ausbeute: 1,1 g = 40 % d.Th. (Rohprodukt)

Ausbeute (E)-Isomer nach PSC: 0,5 g = 18,1 % d.Th.

Analyse: $C_{18}H_{16}N_2O$ MG: 276
Ber.: C 78,23 H 5,83 N 10,13
Gef.: C 77,80 H 6,07 N 9,85
 1H -NMR: (a) 2,08 S (b) 5,16 S (c) 6,75 S (d) 7,43 M
Mp 98 - 100°

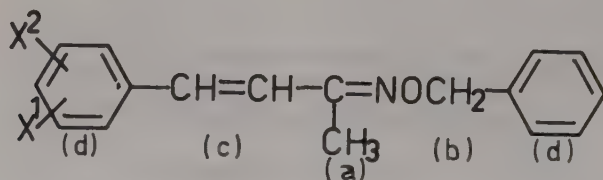
O-(4-Brombenzyl)-benzylidenacetoxim (35)

Ansatz: 1,6 g Benzylidenacetoxim
Ausbeute: 1,3 g = 39 % d.Th. (Rohprodukt)
Ausbeute (E)-Isomer nach PSC: 0,6 g = 18,2 d.Th.
Analyse: $C_{17}H_{16}NO$ MG: 330
Ber.: C 61,83 H 4,88 N 4,24 Hal 24,19
Gef.: C 61,45 H 4,75 N 4,18 Hal 22,97
 1H -NMR: (a) 2,05 S (b) 5,02 S (c) 6,7 S (d) 7,22 M
Mp 94 - 96°

O-Benzyl-halogenbenzylidenacetoxime

1. Benzylidenacetoxim wird mit O-Benzyl-hydroxylammoniumchlorid nach der Bariumkarbonatmethode oximiert. Es entsteht ein öliges Rohprodukt, aus dem nach eintägigem Stehenlassen das (E)-Isomer des O-Benzylloxims auskristallisiert. Durch scharfes Absaugen auf einer Glasfritte lassen sich die Kristalle von dem öligen Anteil vollständig befreien. Sie sind aus Methanol umkristallisierbar.

2. Benzylierung der halogenierten Benzyllidenacetone mit Benzylchlorid wie unter O-Benzyl-benzyllidenacetone 2. beschrieben. Da hierbei die (E)-Form nicht auskristallisierte, wurde diese Methode nicht ausgewertet. Alle $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in CCl_4 aufgenommen.



Ansatz: 1,7 g 2-F-Benzyllidenacetone

Ausbeute: 0,9 g (E)-Isomer = 33 % d.Th.

Mp 55 - 57°

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}$ MG: 269

Ber.: C 75,82 H 5,99 N 5,20

Gef.: C 75,75 H 6,01 N 5,25

$^1\text{H-NMR}$: (a) 2,02 S (b) 5,12 S (c) 6,86 (d) 7,17 M



Ansatz: 1,7 g 3-F-Benzyllidenacetone

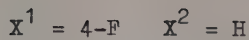
Ausbeute: 0,7 g (E)-Isomer = 26 % d.Th.

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NOF}$ MG: 269

Ber.: C 75,82 H 5,99 N 5,20

Gef.: C 75,68 H 5,93 N 5,26

$^1\text{H-NMR}$: (a) 2,02 S (b) 4,58 S (c) 6,64 S (d) 7,18 M

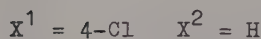


Ansatz: 1,7 g 4-F-Benzylidenaceton

Ausbeute: 1,1 g (E)-Isomer = 41 % d.Th.

Mp 72 - 74°

¹H-NMR: (a) 2,02 S (b) 5,1 S (c) 6,69 S (d) 7,18 M



Ansatz: 1,8 g 4-Cl-Benzylidenaceton

Ausbeute: 1,2 g (E)-Isomer = 42 % d.Th.

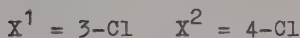
Mp 78 - 79°

Analyse: C₁₇H₁₆NOCl MG: 285

Ber.: C 70,20 H 5,89 N 5,12 Cl 12,95

Gef.: C 70,36 H 5,73 N 4,98 Cl 12,86

¹H-NMR: (a) 2,03 S (b) 5,1 S (c) 6,68 S (d) 7,3 M



Ansatz: 2,2 g 3,4-Dichlor-benzylidenaceton

Ausbeute: 0,9 g (E)-Isomer = 28 % d.Th.

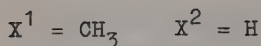
Mp 100 - 102°

Analyse: C₁₇H₁₅NOCl₂ MG: 319

Ber.: C 62,35 H 4,91 N 4,54 Cl 23,01

Gef.: C 62,92 H 4,82 N 4,43 Cl 23,08

¹H-NMR: (a) 2,1 S (b) 5,12 S (c) 6,73 D u. 7,53 D
(J = 14 Hz) (d) 7,27 M



Ansatz: 1,6 g 4-Methyl-benzylidenaceton

Ausbeute: 0,9 g (E)-Isomer = 35 % d.Th.

Mp 76 - 78°

Analyse: C₁₈H₁₉NO MG: 265

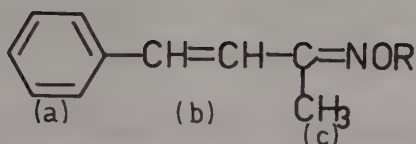
Ber.: C 81,48 H 7,22 N 5,28

Gef.: C 81,08 H 7,43 N 5,23

¹H-NMR: (a) 2,03 S (e) 2,3 S (b) 5,09 S
(c) 6,69 S (d) 7,15 M

Umsetzung von Benzylidenaceton-oxim mit halogenierten Äthern

Aus Benzylidenaceton-oxim wird in Äthanol mit Natrium-äthanolat das Natriumsalz gebildet und dieses bei ca. 50° mit dem halogenierten Äther über Nacht reagieren gelassen. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich durch Abdestillieren des Alkohols, Aufnehmen des Rückstandes in Wasser, Extrahieren mit Äther und Entfernen des Lösungsmittels. Es verbleibt dann in jedem Fall ein öliger Rückstand, der ausgehend vom Oxim-Isomere ngemisch beide Isomere des O-Alkylierungsproduktes enthält. Ausgehend von einem Isomer des Oxims, also z.B. der (E)-Form entsteht auch nur ein isomeres Reaktionsprodukt.



(d) (e)(e)(f)

Ausgehend von Styrylmethyloxim-Isomerengemisch: ca. 32 % Ausbeute an Isomerengemisch von 36 mit überwiegend (E)-Isomer

¹H-NMR-Daten in CCl₄: (a) 7,3 M (b) 6,76 S (c) 2,07 S
(d) 4,2 T (J = 9 Hz) (e) 3,54 M
(f) 1,2 T (J = 4 Hz)

öliges Produkt

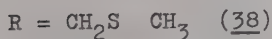


(d) (e)

Ausgehend von Styrylmethyloxim-Isomerengemisch: ca. 35 % Ausbeute an Isomerengemisch von 37 mit überwiegend (E)-Isomer.

Kp₃ 150 - 160° wasserklare Flüssigkeit

¹H-NMR-Daten in CCl₄: (a) 7,35 M (b) 6,57 S (c) 2,05 S
(d) 5,06 S (e) 3,35 S



(d) (e)

Ausgehend von Styrylmethyloxim-Isomerengemisch: ca. 30 % Ausbeute an nahezu ausschließlich (E)-Isomer (ölig)

^1H -NMR-Daten in CCl_4 : (a) 7,35 M (b) 6,78 S (c) 2,05 S
(d) 5,13 S (e) 2,22 S

Umsetzung von 2-halogenierten Benzylidenaceton-oximen
mit α -halogenierten Äthern

In Diäthyläther wird aus Benzylidenaceton-oxim und einem Unterschuß an Natriumhydrid das Natriumoximat hergestellt, durch Filtration vom Äther getrennt und in Dimethylformamid (DMF) mit einer äquimolaren Menge des α -halogenierten Äthers bei ca. 30° über Nacht zur Reaktion gebracht. Anschließend wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt und der Rückstand durch PSC von noch verbliebenem Oxim und entstandenem Benzylidenaceton abgetrennt. In allen Umsetzungen entstand nur das (E)-Isomer des Umsetzungsproduktes, was durch ^1H -NMR-Spektroskopie und DC belegt werden konnte.

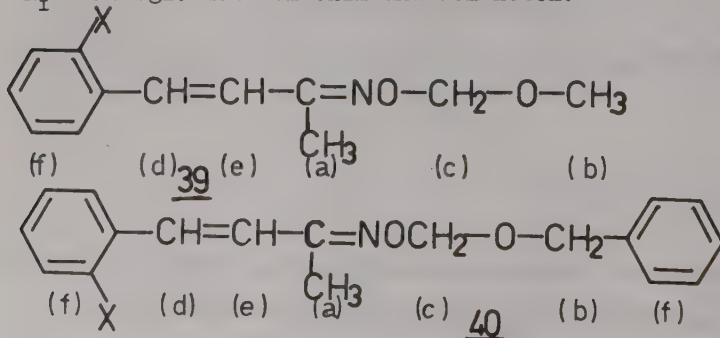
PSC: Adsorbens: Kieselgel 60 PF 254 Schichtdicke ca. 2 mm

Fließmittel: Benzol/Essigester 95:5

pro Platte (20 cm x 40 cm) wurden 150 mg Substanz getrennt

Das O-Alkylierungsprodukt zeigte jeweils den größten

R_f -Wert vgl. mit dem Oxim und dem Keton.



X = F (39a)

Einsatz Na-Oximat: 0,5 g

Ausbeute (E)-Isomer: 0,05 g nach PSC = 9 % d.Th.

^1H -NMR-Daten in CCl_4 : (a) 2,1 S (b) 3,37 (c) 5,08 S
(d) 6,72 D ($J = 16 \text{ Hz}$) (e) 7,03 D
($J = 16 \text{ Hz}$) (f) 7,06 M

X = Cl (39b)

Einsatz Na-Oximat: 0,5 g

Ausbeute (E)-Isomer: 0,15 g nach PSC = 28 % d.Th.

^1H -NMR-Daten in CCl_4 : (a) 2,1 S (b) 3,35 S (c) 5,07 S
(d) 6,7 D ($J = 17 \text{ Hz}$) (e) 7,2 D
($J = 17 \text{ Hz}$) (f) 7,3 M

X = Br (39c)

Einsatz Na-Oximat: 0,5 g

Ausbeute: 0,11 g (E)-Isomer nach PSC = 21 % d.Th.

^1H -NMR-Daten in CCl_4 : (a) 2,13 S (b) 3,4 S (c) 5,08 S
(d) 6,7 D ($J = 16 \text{ Hz}$) (e) 7,2 D
($J = 16 \text{ Hz}$) (f) 7,35 M

X = F (40a)

Einsatz Na-Oximat: 0,5 g

Ausbeute (E)-Isomer: 0,05 g nach PSC = 6,8 % d.Th.

^1H -NMR-Daten in CCl_4 : (a) 2,15 S (b) 4,57 S (c) 5,2 S
(d), (e) + (f) 7,25 M

X = Cl (40b)

Einsatz Na-Oximat: 0,5 g

Ausbeute (E)-Isomer: 0,16 g nach PSC = 22 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$ -Daten in CCl_4 : (a) 2,03 S (b) 4,65 S (c) 5,26 S
(d) 6,7 D ($J = 16 \text{ Hz}$) (e) 7,3 D
($J = 16 \text{ Hz}$) (f) 7,26 M

X = Br (40c)

Einsatz Na-Oximat: 0,5 g

Ausbeute (E)-Isomer: 0,12 g nach PSC = 18 % d.Th.

$^1\text{H-NMR}$ -Daten in CCl_4 : (a) 2,07 S (b) 4,63 S (c) 5,23 S
(d) 6,7 D ($J = 16 \text{ Hz}$) (e) + (f) 7,3 M

39a - 40c sind ölige Flüssigkeiten.

Alkylierung mit α -halogenierten Aminen

Die α -halogenierten Amine werden wie in der Lit. 42) angegeben hergestellt und mit der äquimolaren Menge des Natriumsalzes von Benzylidenaceton-oxim (mit NaH in Äther gewonnen) in Äther in Suspension ca. 6 Stunden bei etwa 30° zur Reaktion gebracht. Anschließend wird das entstandene NaCl abfiltriert und der Äther destillativ entfernt. Es verbleibt ein öliger Rückstand, der aus reinem (E)-O-Dialkylaminomethyl-benzylidenaceton-oxim besteht.

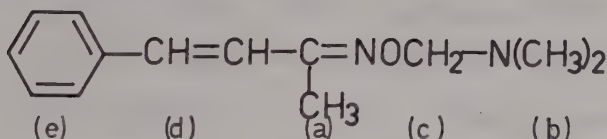
Quaternisierung

1. Äquimolare Mengen an Methyljodid und O-Dialkylaminomethyl-benzylidenaceton-oxim, jeweils in dem doppelten

Volumen an DMF gelöst, werden vermischt, eine Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend 30 min. am Wasserbad erwärmt. Das Quaternisierungsprodukt scheidet sich in farblosen Kristallen ab, wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert.

2. O-Dialkylaminomethyl-benzylidenaceton-oxim wird in Diäthyläther gelöst, die Lösung unter 0° abgekühlt und mit einem Überschuß an ebenfalls gekühltem Methylbromid versetzt. Nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur scheiden sich farblose Kristalle ab, die wie unter 1. weiterbehandelt werden.

(E)-O-Dimethylaminomethyl-benzylidenaceton-oxim (43)



Einsatz: 4 g Benzylidenaceton-oximat

Ausbeute: 4,5 g = 94 % d.Th.

Kp_{1,6} 81 - 83°

¹H-NMR-Daten in CDCl₃: (a) 2,05 S (b) 2,5 S (c) 4,78 S
(d) 6,75 S (e) 7,3 M

Quaternisierung nach 2. zu 44

Einsatz: 4,5 g O-alkyliertes Oxim

Ausbeute: 4,5 g = 69,7 % d.Th.

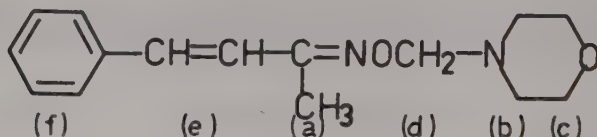
Mp 159 ~ 160°

¹H-NMR-Daten in CDCl₃: (a) 2,16 S (b) 3,54 S (c) 5,7 S
(d) 6,72 D u. 7,12 D (J = 16 Hz)
(e) 7,5 M

(E)-O-Morpholinomethyl-benzylidenaceton-oxim (41)

Einsatz: 3,5 g Na-Oximat

Ausbeute: 4,3 g = 86,5 % d.Th. (ölig)



¹H-NMR-Daten in CDCl₃: (a) 2,08 S (b) 2,8 M (c) 3,65 M
(d) 4,8 S (e) 6,76 S (f) 7,3 M

Quaternisierung nach 1. zu 42

Einsatz: 4,3 g O-alkyliertes Oxim

Ausbeute: 2,1 g = 31,5 % d.Th.

¹H-NMR-Daten in DMSO-d₆: (a) 2,26 S (b) 3,5 M (c) 4,02 M
(d) 5,57 S (e) 6,72 D u. 7,3 D
(J = 16 Hz) (f) 7,5 M (g) 3,25 S

Analyse: $C_{16}H_{23}N_2O_2J$ MG: 402

Ber.: C 47,77 H 5,76 N 6,96

Gef.: C 48,39 H 5,69 N 6,90

Mp 188 - 190°

Cyclisierungsversuche zum Isoxazolinring (45)

1. mit NaOH: 0,0012 Mol quaternisiertes O-Dialkylamino-methyl-benzylidenaceton-oxim werden mit 0,7 g 10%iger NaOH am Wasserbad einige Zeit erwärmt. Es ist keine Reaktion zu beobachten. 12stündiges Erwärmen unter Rühren mit großem NaOH-Überschuß läßt zwar Amin entstehen, es findet aber keine Cyclisierung statt.

2. mit Natriumäthanolat: 0,1 Mol Natrium werden in Äthanol gelöst und mit 0,01 Mol Quaternisierungsprodukt versetzt. Nach 6stündigem Kochen unter Rückfluß hatte noch keine Cyclisierung stattgefunden.

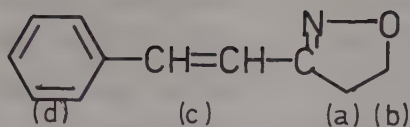
3. mit Natriumhydrid: 0,01 Mol Quaternisierungsprodukt werden in trockenem Äther unter N_2 -Begasung suspendiert, mit 0,02 Mol NaOH versetzt und leicht erwärmt. Nach unterschiedlichen Zeitintervallen wird etwas ätherische Lösung entnommen und nach Einengen durch DC untersucht. Es findet keine Cyclisierung statt.

4. mit N,N-Diisopropyl-äthylamin (Hünig-Base):

Das Quaternisierungsprodukt wird in der Hünig-Base gelöst und 4 Stunden unter trockenem N_2 und Rückfluß am Sieden gehalten. Das DC der Lösung zeigt, daß kein Isoxazolin-derivat entstanden ist.

5. mit K-t-Butanolat: 0,01 Mol Quaternisierungsprodukt und 0,02 Mol K-t-Butanolat werden in etwa den gleichen Volumina t-Butanol (über CaO dest. zum Trocknen) gelöst und synchron in trockenes t-Butanol getropft. Unter Rückfluß und Rühren wird nun am Sieden gehalten. Der Reaktionsablauf wurde nach 5 min., nach 1 Stunde und nach einer Nacht kontrolliert. Die ersten beiden Reaktionszeiten erwiesen sich als zu kurz, denn nur Ausgangsprodukt war zu isolieren. Die etwa zwölfstündige Reaktionszeit brachte harzige Reaktionsprodukte.

6. mit Li-Diisopropylamid: 25 mMol Diisopropylamin werden in 25 ml trockenem Äther gelöst und bei Raumtemperatur mit 25 mMol Methyllithium in 24 ml Äther in N_2 -Atmosphäre versetzt. Nach beendeter CH_4 -Entwicklung werden bei 0° 25 mMol Quaternisierungsprodukt, in 20 ml trockenem Äther suspendiert, zugesetzt und bei 0° einige Zeit stehengelassen. Auch hier war wie schon gesagt kein Isoxazolin entstanden.



¹H-NMR-Daten des durch Mannich-Reaktion und Cyclisierung synthetisierten Produktes 45 in CDCl₃:

(a) 3,14 T (J = 10 Hz) (b) 4,4 T (J = 10 Hz) (c) 6,65 D
und 7,1 D (J = 16 Hz) (d) 7,37 M

O-Dialkylaminoäthyläther von Oximen

1. Dialkylaminoäthoximino-propane mit aliphatischen Resten am Aminstickstoff

0,1 Mol Acetonoxim wird unter Feuchtigkeitsausschluß zu einer Lösung von 2,5 g metall. Natrium in 200 ml Äthanol gegeben und kurz auf ca. 60° erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung setzt man frisch destilliertes β-Chloräthylamin zu und rührt über Nacht bei 40-50°. Anschließend wird eingengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, ausgeäthert und die Ätherphase zur Abtrennung des entstandenen Amins mit verdünnter HCl extrahiert. Nach Basischstellen der wäßrigen Phase wird mit Äther ausgeschüttelt und dieser nach Trocknen über fester KOH entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert.

2. mit cyclischem Rest am Aminstickstoff

Da hier bei Verwendung von Äthanol als Lösungsmittel als Nebenreaktion Alkylierung des Äthanols abläuft und die gebildeten Äther destillativ nicht zu trennen sind, wird nach der Natriumoximatbildung das Äthanol abdestilliert und die Alkylierungsreaktion dann in THF durchgeführt. Im übrigen wird wie oben verfahren.

3. Dialkylaminoäthoximino-pentane

Die Darstellung verläuft wie oben angegeben für aliphatische Amine in Äthanol, für cyclische in THF. Hier unterbleibt aber die Extraktion mit Salzsäure, da das Oxim so nur unvollkommen vom Umsetzungsprodukt abgetrennt werden kann. Die Abtrennung geschieht besser durch Destillation über eine Kolonne.

4. O-Dialkylaminoäthyl-benzylidenaceton-oxime

a. Darstellung wie unter 1. Die Auftrennung des Rohproduktes erfolgt hier weder durch Extraktion mit HCl noch durch Destillation über eine Kolonne sondern durch PSC. Als Fließmittel dient: Benzol/Aceton/Essigester/ NH_3 (3:4:1:0,015), pro Platte (20 cm x 40 cm) können 150 mg Substanz getrennt werden.

b. Darstellung aus Benzylidenaceton und dem entsprechend am Sauerstoff substituierten Hydroxylamin in Äthanol in Gegenwart von Bariumkarbonat wie auf S.78 unter Benzylidenaceton-oxim angegeben.

5. Hydrochloride

Die Oximäther werden in trockenem Diäthyläther gelöst, und in diese wird durch H_2SO_4 getrocknetes HCl-Gas eingeleitet. Es scheiden sich dabei die kristallinen Hydrochloride ab, die man durch Filtration vom Äther trennen kann.

6. Pikrate

Einige Tropfen Oximäther werden in wenig Äthanol gelöst, mit einigen Tropfen einer äthanolischen Pikrinsäurelösung versetzt, kurz zum Sieden erhitzt und die nach dem Erkalten auskristallisierten Pikrate abfiltriert.

Dialkylaminoäthoximino-propane

Dialkyl-	Refraktionen $n_D^x =$	Kp °C/Torr	Mp Hydro- chlorid °C	Mp Pikrate °C	Ausbeute %
<u>47c</u>	22 ₁ ,4445	98/16	92-94	97-99	38
<u>47d</u>	23 ₁ ,4648	105/18	115-17	105-07	36
<u>47e</u>	22 ₁ ,4688	115/16	133-35	113-15	39
<u>47f</u>	23 ₁ ,4625	94/15	126-28	138-39	39

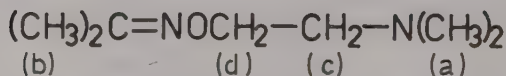
C H N - Analysen

Nr.	MG	C _{ber.}	C _{gef.}	H _{ber.}	H _{gef.}	N _{ber.}	N _{gef.}
5. <u>47a</u>	236	55,93	54,25	10,59	10,63	11,86	11,
6. <u>47c</u>	429	47,55	47,41	6,29	6,38	16,32	16,
5. <u>47d</u>	220	54,55	52,30	9,55	9,41	12,73	12,
6. <u>47d</u>	413	46,49	45,17	5,61	5,66	16,94	17,
5. <u>47e</u>	222	48,65	48,41	8,56	8,59	12,61	12,
6. <u>47e</u>	415	43,37	43,55	5,06	5,24	16,87	16,
5. <u>47f</u>	206	52,43	52,57	9,22	9,31	13,59	13,
6. <u>47f</u>	399	45,11	45,89	5,26	5,56	17,34	17,

5. = Hydrochlorid; 6. = Pikrat

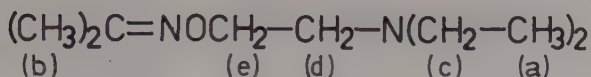
¹H-NMR-Daten:

O-Dimethylaminoäthyl-acetonoxim (47a) in Hexachlorbutadien



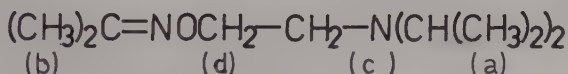
(a) 1,8 D (J = 1,2 Hz) (b) 2,22 S (c) 2,52 T (J = 6 Hz)
 (d) 4,07 T (J = 6 Hz)

O-Diäthylaminoäthyl-acetonoxim (47b) in Hexachlorbutadien



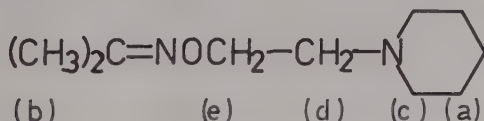
- (a) 0,97 T (J = 7 Hz) (b) 1,72 S (c) 2,52 Q (J = 6,5 Hz)
 (d) 2,75 T (J = 6 Hz) (e) 4,2 T (J = 6,5 Hz)

O-Diisopropylaminoäthyl-acetonoxim (47c) in Hexachlorbutadien



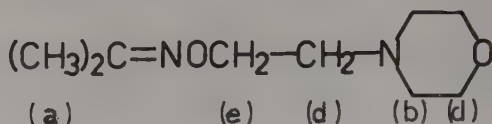
- (a) 1,0 D (J = 6,5 Hz) (b) 1,78 D (J = 1,8 Hz) (c) 3,0 M
 (d) 3,9 T (J = 7 Hz)

O-Piperidinoäthyl-acetonoxim (47d) in Chlorbenzol



- (a) 1,47 M (b) 1,72 S (c) 2,4 M (d) 2,6 T (J = 6 Hz)
 (e) 4,18 T (J = 6 Hz)

O-Morpholinoäthyl-acetonoxim (47e)



in Hexachlorbutadien:

(a) 1,77 D (b) 2,46 M (c) 2,57 T (d) 3,62 M (e) 4,1 T

in Diphenyläther:

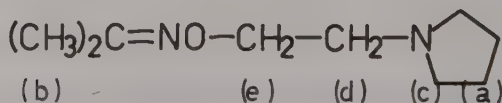
(a) 1,73 S (b) 2,4 M (c) 2,6 T (d) 3,6 M (e) 4,2 T

in Chlorbenzol:

(a) 1,75 S (b) 2,43 M (c) 2,6 T (d) 3,65 M (e) 4,2 T

Kopplungskonstanten: J von D 2 Hz, J von T 6 Hz

O-Pyrrolidinoäthyl-acetonoxim (47f) in Chlorbenzol



(a) 1,64 M (b) 1,75 S (c) 2,48 M (d) 2,72 T (J = 6 Hz)

(e) 4,16 T (J = 6 Hz)

Dialkylaminoäthoximino-pentane

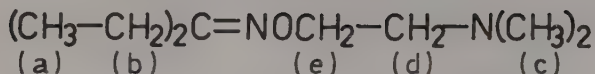
Dialkyl-	Refraktionen $n_D^x =$	Kp °C/Torr	Mp Pikrat °C	Ausbeute %
<u>48a</u>	29 ₁ ,4401	80-81/15	79-81	33
<u>48b</u>	29 ₁ ,4413	100-01/11	67-69	37
<u>48c</u>	22 ₁ ,4478	120-22/11	86-88	31
<u>48d</u>	23 ₁ ,4671	125-26/13	131-33	34
<u>48e</u>	23 ₁ ,4669	135-36/16	126-27	30
<u>48f</u>	29 ₁ ,4600	122-23/15	96-97	40

C H N - Analysen der Pikrate

Nr.	MG	C _{ber}	C _{gef}	H _{ber}	H _{gef}	N _{ber}	N _{gef}
<u>48a</u>	401	44,88	45,25	5,78	5,94	17,45	17,42
<u>48b</u>	429	47,54	47,15	6,34	6,36	16,31	16,23
<u>48c</u>	458	49,88	50,10	6,83	7,17	15,31	15,24
<u>48d</u>	441	48,97	48,57	6,17	6,05	16,87	16,08
<u>48e</u>	443	46,05	45,89	5,68	5,95	15,80	15,84
<u>48f</u>	427	47,77	47,45	5,90	5,76	16,39	16,53

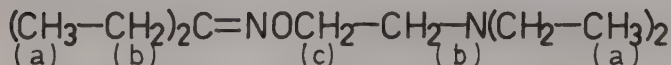
¹H-NMR-Daten

48a in CDCl₃



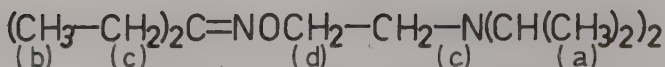
(a) 1,1 T (J = 7 Hz) (b) 2,3 M (c) 2,3 S (d) 2,65 T
(J = 6 Hz) (e) 4,1 T (J = 6 Hz)

48b in Chlorbenzol



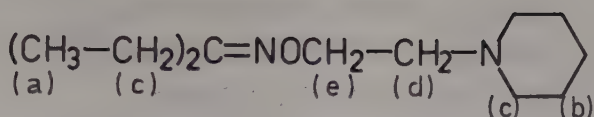
(a) 1,0 M (b) 2,42 M (c) 4,2 T (J = 6 Hz)

48c in Brombenzol



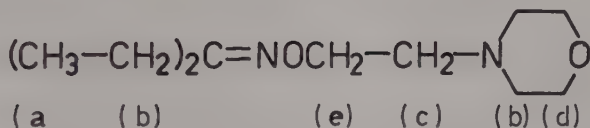
(a) 0,95 D (J = 7 Hz) (b) 1,06 T (J = 6 Hz) (c) 2,5 M
(d) 4,1 T (J = 7 Hz)

48d in Chlorbenzol



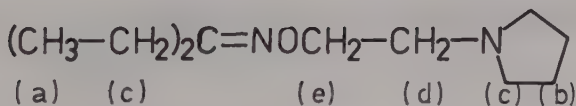
- (a) 1,0 M (b) 1,5 M (c) 2,25 M (d) 2,6 T (J = 6 Hz)
 (e) 4,2 T (J = 6 Hz)

48e in Brombenzol



- (a) 1,05 M (b) 2,25 M (c) 2,65 T (J = 6 Hz) (d) 3,65 M
 (e) 4,2 T (J = 6 Hz)

48f in Brombenzol



- (a) 1,0 M (b) 1,66 M (c) 2,2 M (d) 2,8 T (J = 6 Hz)
 (e) 4,25 T (J = 6 Hz)

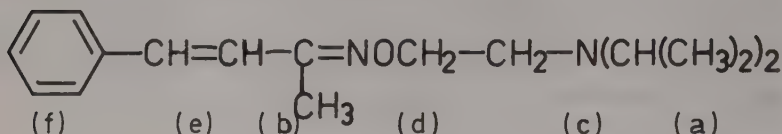
O-Dimethylaminoäthyl-benzylidenacetoxim

Einsatz: 0,02 Mol = 3,2 g Oxim-Isomerengemisch

Ausbeute: 0,85 g = 18,3 % d.Th. an Rohprodukt

ca. 75 % (E)-Isomer und 25 % (Z)-Isomer

¹H-NMR-Daten in CDCl₃:



(E)-Isomer:

(a) 2,08 S (b) 2,33 S (c) 2,67 T (J = 6 Hz)

(d) 4,28 T (J = 6 Hz) (e) 6,85 S (f) 7,4 M

(Z)-Isomer:

(a), (b) und (c) identisch mit (E)-Isomer, (d) 4,23 T

(J = 6 Hz) (e) 6,85 D und 7,53 D (J = 17 Hz) (f) 7,4 M

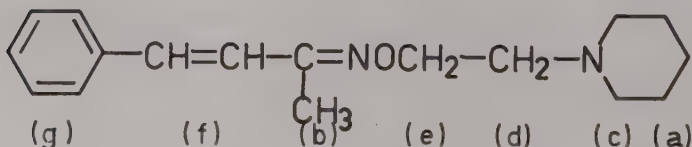
O-Piperidinoäthyl-benzylidenacetoxim

Einsatz: 3,2 g = 0,02 Mol Oxim-Isomerengemisch

Ausbeute: 0,9 g = 16,5 % d.Th. Rohprodukt

0,5 g nach PSC = 9,2 % d.Th.

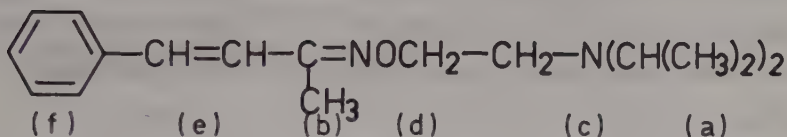
Überwiegend (E)-Isomer, nur Spuren an (Z)-Isomer



$^1\text{H-NMR}$ -Daten in CCl_4 : (E)-Isomer

(a) 1,48 M (b) 2,05 S (c) 2,4 M (d) 2,6 T ($J = 6 \text{ Hz}$)
(e) 4,2 T ($J = 6 \text{ Hz}$) (f) 6,75 S (g) 7,3 M

O-Diisopropylaminoäthyl-benzylidenaceton-oxim



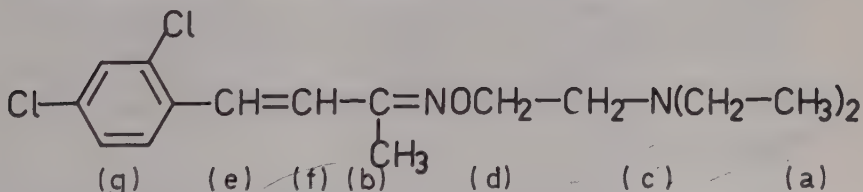
$^1\text{H-NMR}$ -Daten in CDCl_3 : (E)-Isomer (87 %)

(a) 1,0 D ($J = 7 \text{ Hz}$) (b) 2,06 S (c) 2,96 M
(d) 4,13 T ($J = 7 \text{ Hz}$) (e) 6,92 S (f) 7,5 M

(Z)-Isomer (13 %)

(a), (b), (c) und (f) wie in (E)-Isomer, (d) 4,1 T ($J = 7 \text{ Hz}$)
(e) 6,92 D ($J = 16 \text{ Hz}$), das zweite Dublett fällt mit dem
Multiplett der Phenylprotonen zusammen.

O-Diäthylaminoäthyl-2,4-dichlorbenzylidenaceton-oxim



Ausbeute Rohprodukt: 9 % d.Th., nach 2. hergestellt

$^1\text{H-NMR}$ -Daten in CDCl_3 : (E)-Isomer (fast ausschließlich

entstanden) (a) 1,2 M (b) 2,0 S (c) 2,95 M (d) 4,4 M
(e) 6,68 D ($J = 16 \text{ Hz}$) (f) 7,15 D ($J = 16 \text{ Hz}$) (g) 7,4 M

Kp_{O,8} 170-80° Analyse: Ber. C 69,53 H 8,75 N 10,14
Gef. C 69,13 H 8,5 N 9,83

PSC-Trennung: Einsatz 7,5 g

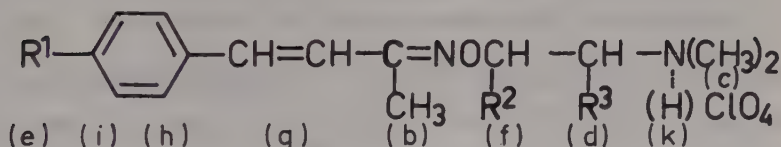
Ausbeute an 49b: 350 mg = 3,2 % d.Th. (obere Zone)

n_D²² = 1,5716 Mp_{Perchlorat} 145-47°

Ausbeute an 50b: 1,85 g = 17,1 % d.Th. (untere Zone)

Kp_{O,2} 150° Mp_{Perchlorat} 157-59° Mp_{Pikrat} 121-23°

¹H-NMR-Spektren (E)-Isomere:



49a R¹ = CH₃ R² = CH₃ R³ = H als Perchlorat in DMSO-d₆

(a) 1,28 D (J = 7 Hz) (b) 2,08 S (c) 2,8 S (d) 3,78 Q
(J = 6 Hz) (e) 2,3 S (f) 4,28 M (g) 6,65 D u. 7,1 D
(J = 16 Hz) (h) 7,15 M (i) 7,26 M (k) 4,25 S

50a R¹ = CH₃ R² = H R³ = CH₃ als Perchlorat in DMSO-d₆

(a) 1,3 D (J = 7 Hz) (b) 2,08 S (c) 2,85 S (d) 3,3 M
(e) 2,3 S (f) 4,6 Q (J = 6 Hz) (g) 6,65 D u. 7,05 D
(J = 16 Hz) (h) 7,1 M (i) 7,4 M (k) 3,3 S

49b R¹ = OCH₃ R² = CH₃ R³ = H in CCl₄

(a) 1,52 D (J = 7 Hz) (b) 1,95 S (c) 2,25 S (d) 2,3 M
(e) 3,75 S (f) 4,2 Q (J = 8 Hz) (g) 6,65 S (h) 6,75 M
(i) 7,35 M

50b $R^1 = OCH_3$ $R^2 = H$ $R^3 = CH_3$ in CCl_4

(a) 0,95 D ($J = 7$ Hz) (b) 1,96 S (c) 2,25 S (d) 2,8 Q
($J = 8$ Hz) (e) 3,75 S (f) 3,95 M (g) 6,62 S (h) 6,7 M
(i) 7,3 M

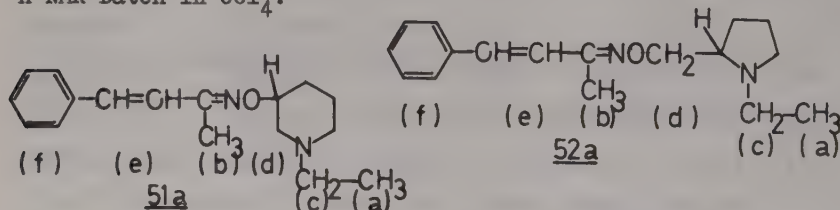
Umsetzung mit 1-Äthyl-3-chlorpiperidin (51a) (52a)

Darstellung wie unter Alkylierung mit β -halogenierten Aminen
1., Trennung des Rohproduktes durch PSC gelang nicht.

Einsatz Benzylidenaceton-oxim: 3,2 g (Isomerengemisch)

Ausbeute: 3,0 g Rohprodukt = 55,45 % d.Th. (nur (E)-Isomere)

1H -NMR-Daten in CCl_4 :

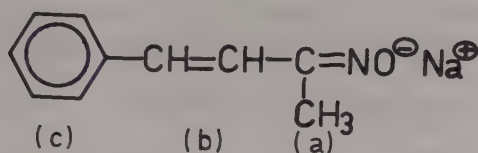


(a) 1,1 M (b) 2,05 S (c) 2,3 M (d) 4,0 M (e) 6,7 S
(f) 7,15 M

Natrium-benzylidenaceton-oximat (53)

1. Darstellung mit Natriumäthanolat in Äthanol wie unter
 β -halogenierten Aminen 1., anschließend Entfernen des
Alkohols.

2. Darstellung aus Natriumhydrid in trockenem Diäthyläther in Stickstoffatmosphäre wie unter α -halogenierten Aminen. Abtrennung des Lösungsmittels durch Filtration in einer Umkehrfritte unter Stickstoffbegasung.



$^1\text{H-NMR}$ -Daten in DMSO-d_6

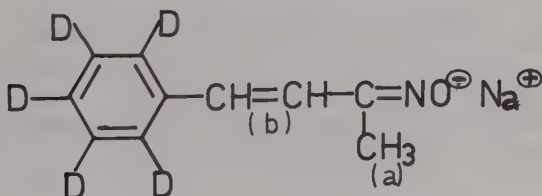
(a) 2,0 S (b) 6,45 D und 7,25 D ($J = 17 \text{ Hz}$) (c) 7,3 M

nach Zusatz von CCl_4 :

(a) 2,0 S (b) 6,9 S (c) 7,4 M

Natrium-pentadeutero-benzylidenaceton-oximat

Darstellung ausgehend vom Pentadeutero-benzaldehyd und Aceton und Oximierung des α,β -ungesättigten Ketons wie in Lit.61) beschrieben. Salzbildung mit Natriumhydrid.



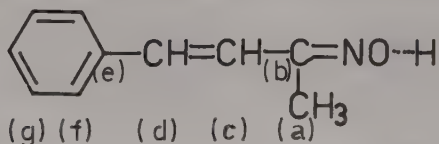
^1H -NMR-Daten in DMSO-d_6 :

(a) 2,0 S (b) 6,05 D und 6,95 D ($J = 16 \text{ Hz}$)

nach Zusatz von CCl_4 :

(a) 2,0 S (b) 6,88 S

^{13}C -NMR-Daten in DMSO-d_6 :



(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	
9,4	154,3	126,7	131,3	136,4	128,6	126,5	126,7	(E)-Oxim
9,4	154,1	126,7	131,2	136,4	128,6	126,5	127,9	Oximat mit CCl_4
9,9	151,8	119,3	134,8	140,2	129,3	125,8	125,8	Oximat ohne CCl_4
16,7	150,7	116,8	134,5	136,2	128,8	127,1	128,8	(Z)-Oxim

Literaturverzeichnis:

- 1) Zum Mechanismus siehe: B. Unterhalt, Methodicum
Chimicum, Bd.6 S. 414, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1974
und dortige Literaturangaben
- 2) J.E. Blackwood, C.L. Gladys, K.L. Loening, A.E. Petrarca,
J.E. Rush, J.Am.Chem.Soc. 90, 509 (1968)
- 3) H. Böhme, K. Hartke, DAB 7 Kommentar, S. 1181, 1969
- 4) H.L. Sternbach, E. Reeder, J.Org.Chem. 26, 1111 (1961)
- 5) G. Aichinger, O. Behner, F. Hoffmeister, S. Schütz,
Arzneim. Forsch. 19, 838 (1969)
- 6) A.P. Shroff, C.H. Harper, G.O. Allen, R.P. Blye,
J.Med.Chem. 16, 113 (1973)
- 7) R.A. LeMathieu, M. Carson, R.W. Kierstead, S. Perstka,
J.Med.Chem. 18, 849 (1975)
- 8) H. Böhme, D. Eichler, Dtsch. Apoth. Ztg. 108, 33 (1968)
- 9) K. Zürcher, H. Hadorn, Ch. Strack, Dtsch. Lebensm.
Rundsch. 71, 393 (1975)
- 10) T.A. Baillie, C.J.W. Brooks, E.M. Chambaz, R.C. Glass,
C. Madani, Mass. Spectr. in Biochem. and Med., 335 (1974)
- 11) M. Calvin, Naturwissenschaften 62, 405 (1975)
- 12) L.A. Sternson, D.A. Coviello, J. Pharm. Sci. 63,
967 (1974)
- 13) A. Martani, M. Magli, G. Orzalesi, R. Selleri,
Farm., Ed.Sci. 30, 370 (1975) ref. in Chem. Inform.
35 - 147 (1975)
- 14) A. Buzas, A. Dehnél, Ch. Egnell, F. Bourillet,
P. Lineé, J.C. Simon, Chim.Thér. 7, 135 (1972)
ref. in Chem. Inform. 39 - 309 (1972)

- 15) A. Buzas, C. Egnell, R. Mathieu, F. Bourillet,
J.-J. Potherat, J.-C. Simon, Chim. Thér. 9,
571-73 (1974), ref. in Chem. Inform. 10 - 440 (1975)
- 16) W.R. Dunstan, E. Goulding, J.Chem.Soc. 71, 573 (1897)
- 17) W.R. Dunstan, E. Goulding, J.Chem.Soc. 79, 635 (1901)
- 18) L. Semper, L. Lichtenstadt, Chem.Ber. 51, 928 (1918)
- 19) O.L. Brady, R.F. Goldstein, J.Chem.Soc. (London)
2405 (1926)
- 20) O.L. Brady, N.M. Chokshi, J.Chem.Soc. (London)
2272 (1929)
- 21) O.L. Brady, F.H. Peakin, J.Chem.Soc. (London) 226 (1930)
- 22) G. Vermillion, C.R. Hauser, J.Org.Chem. 6, 512 (1941)
- 23) A.C. Cope, A.C. Haven, J.Am.Chem.Soc. 72, 4896 (1950)
- 24) F. Nerdel, I. Huldshinsky, Chem.Ber. 86, 1005 (1953)
- 25) P.A.S. Smith, J.E. Robertson, J.Am.Chem.Soc. 84,
1197 (1962)
- 26) J. Hamer, A. Macaluso, Chem.Rev. 64, 473 (1964)
- 27) E. Buehler, J.Org.Chem. 32, 261 (1967)
- 28) B. Unterhalt, Arch.Pharm. 299, 274 (1966)
- 29) B. Loev, K.M. Snader, Chem.Ind. 15 (1965)
- 30) F. Eisenbeiß, Chem.Ztg. 95, 237 (1971)
- 31) H.E. Hadd, E. Caspi, J. Chromatogr. 71, 353 (1972)
- 32) B. Unterhalt, Arch.Pharm. 301, 573 (1968)
- 33) R. Mecke, K. Noack, Chem.Ber. 93, 210 (1960)
F.H. Cottee, B.P. Straughan, C.J. Timmons,
J.Chem.Soc. B1146 (1967)

- 34) L.M. Jackman, Appl. of NMR-Spektroskopie in Org. Chemistry, S. 122, Pergamon Press, Oxford, 1959
- 35) D.H. Williams, I. Fleming, Spektroskopische Methoden in der org. Chemie, S. 86, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1968
- 36) B. Unterhalt, Arch. Pharm. 299, 626 (1966)
- 37) B. Unterhalt, U. Pindur, Arch. Pharm. 306, 813 (1973)
- 38) H.J. Reinhold, Inaugural-Dissertation von 1974, S. 119 ff
- 39) U. Pindur, Inaugural-Dissertation von 1974, S. 127
- 40) E.J. Grubbs, R.J. Milligan, M.H. Goodrow, J. Org. Chem. 36, 1780 (1971)
- 41) T.S. Dobashi, M.H. Goodrow, E.J. Grubbs, J. Org. Chem. 38, 4442 (1973)
- 42) H. Böhme, Chem. Ber. 93, 1305 (1960)
- 43) G. Pappalardo, Gazz. Chim. Ital. 89, 1736 (1959)
ref. in C.A. 55, 4472 (1961)
- 44) F.L. Scott, J.C. Riordan, A.F. Hagerty, Tetrahedron Lett. 537 (1963)
- 45) T.A. Spencer, C.W. Leong, Tetrahedron Lett. 45, 3889 (1975)
- 46) M.W. Rathke, A. Lindert, J. Am. Chem. Soc. 93, 2318 (1971)
- 47) G. Wittig, Angew. Chem. 8 (1968);
Chem. Ber. 97, 3554 (1964)
- 48) B. Unterhalt, Arch. Pharm. 300, 38 (1967)
- 49) H. Kessler, Tetrahedron 30, 1816 (1974)

- 50) H. Kessler, D. Leibfritz, Chem.Ber. 104, 2143 (1971)
- 51) H. Kessler, Angew. Chem. 82, 249 (1970)
- 52) E.J. Grubbs, D.R. Parker, W.D. Jones,
Tetrahedron Lett. (London) 3279 (1973)
- 53) Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie, Bd. 10,1
S. 1186, 4. Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971
- 54) C.F. Hammer, M. McCarthy, J.D. Weber,
Tetrahedron Lett. 29, 1767 (1973)
- 55) J. Meisenheimer, P. Zimmermann, U. v. Kummer,
Ann. 446, 205 (1926)
- 56) S. Ginsburg, I.B. Wilson, J.Am.Chem.Soc. 79, 481 (1957)
- 57) F.L. Scott, R.J. McConaill, Tetrahedron Lett. 34,
2993 (1970)
- 58) H.N. Rydon, N.H.P. Smith, D. Williams,
J.Chem.Soc. 1900 (1957)
- 59) E.J. Grubbs, T.S. Dobashi, J.Am.Chem.Soc. 95,
5070 (1973)
- 60) E.J. Grubbs, J.A. Villarreal, J.Am.Chem.Soc. 96,
7594 (1974)
- 61) B. Unterhalt, Arch.Pharm. 308, 235 (1975)

Lebenslauf

Am 26.1.1949 wurde ich in Bad Hersfeld als Tochter des Maschinensetzers Erwin Walk und seiner Ehefrau Erna, geb. Kuhn, geboren.

Im April 1955 wurde ich in die Volksschule Kalkobes in Bad Hersfeld eingeschult und wechselte wegen eines Umzugs meiner Eltern im Juni 1955 zur Volksschule Hohe Luft in Bad Hersfeld über. Ab April 1959 besuchte ich nach bestandener Aufnahmeprüfung die Luisenschule, Gymnasium für Mädchen, in Bad Hersfeld, wo ich am 20.6.1967 mein Abitur bestand.

Im Wintersemester 1967/68 nahm ich an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg das Studium der Lebensmittelchemie auf. Am 12. Oktober 1970 bestand ich dort die Vorprüfung und am 18.4.1972 die Hauptprüfung für Lebensmittelchemiker.

Am 21.4.1972 heiratete ich den Apotheker Johannes Chr. Koehler aus Regensburg.

Am 1.7.1972 nahm ich nach einem Fortgeschrittenenpraktikum die Arbeit an der vorliegenden Dissertation auf unter Anleitung von Prof. Dr. B. Unterhalt.

Seit dem 1.7.1974 bin ich als wiss. Angestellte am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität in Marburg beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Bergmeyer, Briegleb, Brieskorn, Buß, Dimmling, Döll, Fahr, Haake, Hünig, Riehl, Scheer, M. Schmidt, Seitz, Simonis, Starke, Tunmann, Unterhalt, Wichtl.

Hoehl-Druck • Bad Hersfeld